

# *Igiene applicata*

APPUNTI COMPLETI PROF. BINDA



## CHE COSA È L'IGIENE?

Il termine "igiene" deriva dal greco e significa salute. Al termine è collegata anche Igea, figlia di Asclepio e di Lampeggia, che nella mitologia greca era venerata come dea della salute.

Lo scopo dell'igiene è quello di promuovere, conservare e potenziare la salute dei singoli e della collettività.

Ma l'igiene si differenzia dalle altre discipline cliniche nel seguente modo:

	DISCIPLINE CLINICHE	IGIENE
OGGETTO DI STUDIO	Soggetto malato	Soggetto sano o presunto tale
AMBITO D'INTERVENTO	Soggetti singoli	Soggetti singoli + collettività
TIPOLOGIA INTERVENTI	Persona	Persona + ambiente

I tre pilastri su cui poggia l'igiene sono: l'EPIDEMIOLOGIA, la PREVENZIONE e l'ORGANIZZAZIONE.

Tutti e tre collaborano per la conservazione della salute.

- EPIDEMIOLOGIA è il livello conoscitivo dei problemi sanitari: studia l'andamento delle malattie nella popolazione per individuarne i determinanti
- PREVENZIONE è il livello attuativo delle risposte ai problemi sanitari: si occupa di trovare gli strumenti atti a diminuire o annullare l'insorgenza di malattia nella popolazione
- ORGANIZZAZIONE SANITARIA è il livello organizzativo: l'insieme dei servizi aventi il compito di regolare e organizzare l'applicazione degli interventi preventivi

## STORIA DELL'IGIENE

**CINA – AGOPUNTURA (3000 a.C.)**

Lo scopo era di promuovere la salute ed il benessere mediante l'inserimento di aghi in particolari punti del corpo.

**EGITTO – CHIRURGIA (2000 a.C.)**

Descrizione accurata di patologie (ferite, ascessi cutanei, fratture ossee) con relative manifestazioni cliniche e specifici trattamenti.

**ITALIA – BENEDETTO DA NORCIA (480 – 547 d.C.)**

Infirmary cura ante omnia: prima di tutto la cura dei malati.

Conventi intesi come centri di applicazione e diffusione dell'uso e della coltura delle erbe medicina.

**CINA – VARIOLAZIONE (1000 d.C.)**

Per prevenire il vaiolo gli antichi cinesi insufflavano nelle narici dei bambini la polvere delle lesioni crostose, prelevate da pazienti in fase di guarigione.

**IPPOCRATE (460 – 377 a.C.)**

« ... stimare il mio maestro di questa arte come mio padre e di vivere insieme a lui e di soccorrerlo se ha bisogno ... mi asterrò dal recar danno e offesa. Non somministrerò ad alcuno, neppure se richiesto, un farmaco mortale, né suggerirò un tale consiglio; similmente a nessuna donna io darò un medicinale abortivo. ... In qualsiasi casa andrò, io vi entrerò per il sollievo dei malati, e mi asterrò da ogni offesa e danno volontario ... tacerò ciò che non è necessario sia divulgato, ritenendo come un segreto cose simili.»

**FEDERICO II – COSTITUZIONI MELFITANE (1231)**

Federico II Hohenstaufen (1194-1250) fu Re di Sicilia, Duca di Svevia, Re di Germania e Imperatore dei Romani.

Il suo regno fu principalmente caratterizzato da una forte attività legislativa e di innovazione artistica e culturale, volte ad unificare le terre e i popoli. Egli stesso fu un apprezzato letterato,

convinto protettore di artisti e studiosi. La sua corte fu luogo di incontro fra le culture greca, latina, araba ed ebraica.

Costituzioni di Melfi (Potenza): raccolta di leggi che dovevano portare alla nascita di uno Stato centralizzato, burocratico e tendenzialmente livellatore. Una parte delle leggi riguardavano la salute delle popolazioni e la deontologia professionale del medico.

- Riforma degli studi di medicina presso l'università di Salerno e di Napoli
- Rigido controllo sulle farmacie
- Regolamentazione nella preparazione e vendita di alimenti
- Divieto di seppellire i morti entro le mura cittadine
- Vietato versare sostanze inquinanti nelle acque

**1543**

Andreas Vesal, professore dell'Università di Padova, descrive e raffigura in modo dettagliato nel "de humani corporis fabrica libri septem" il corpo umano.

**1674**

Antony Van Leeuwenhoek, mercante olandese, inventò il microscopio iniziando ad esplorare il microcosmo animato. Definì i batteri vermicelli pestiferi capaci di trasmettere infezioni.

**1774**

Carl Wilhem Scheele scopre il cloro, che mescolato all'acqua o a una soluzione di soda (ipoclorito di sodio di Claude Berthollet, ossia la comune candeggina o varechina) può essere impiegato nella disinfezione (Antoine Labarraque).

**1796**

Edward Jenner inizia l'era della vaccinazione.

**1847**

L'ungherese Ignac Semmelweis rileva che una buona igiene personale del medico (lavaggio delle mani tra una visita e l'altra) evita ai pazienti di contrarre infezioni aggiuntive.

**1867**

L'inglese Joseph Lister introduce il concetto di asepsi: serie di procedure atte a prevenire l'accesso di microrganismi, patogeni e non, ad un substrato sterile di natura o sterilizzato artificialmente. Promuove la disinfezione delle ferite mediante prodotti a base di iodio.

**1873**

tedesco Robert Koch scopre il bacillo della tubercolosi (bacillo di Koch) coltivandolo in un terreno di coltura solido denominato agar agar.

**1879**

Il francese Louis Pasteur scopre il principio della preparazione dei vaccini in laboratorio mediante colture attenuate di germi.

**1928**

L'inglese Alexander Fleming scopre la penicillina, potente battericida usato molto tempo dopo come antibiotico.

L'igiene riuscì a sconfiggere alcune delle più pericolose malattie della storia.

**RABBIA:** L.Pasteur realizza nel 1885 il primo vaccino antirabbico da somministrare all'uomo, grazie alla scoperta del principio dell'attenuazione.

**DIFTERITE** - G. Ramon realizza il vaccino nel 1926 inattivando la tossina difterica. La difterite era la principale causa di mortalità infantile.

**TUBERCOLOSI** - Calmette e Guérin ottengono il vaccino mediante attenuazione del mycobacterium tuberculosis (1921).

**PESTE** - Girard e Robic mettono a punto nel 1930 un vaccino attenuato. La peste causava spaventose epidemie: famosa è stata quella del 1348 detta anche «peste del Boccaccio». La vaccinazione è stata comunque sospesa per l'assenza di protezione nelle forme polmonari, la debole durata dell'immunità e la gravità degli effetti secondari.

**VAIOLO** - E. Jenner è l'ideatore del vaccino. La malattia, mortale nel 30% dei casi, è stata giudicata eradicata nel 1980 (ultimo caso in Somalia nel 1977)

**POLIOMIELITE** - J Salk e A. Sabin sono i padri di due importanti vaccini contro tale malattia.

## **IGIENE E SANITA' PUBBLICA**

L'igiene ha inoltre contribuito ad un aumento dell'aspettativa di vita.

In Italia, nel 1905, l'aspettativa di vita media era intorno ai 40 anni per gli uomini e 42 per le donne.

Nel 2014 l'aspettativa si è alzata a 84.9 per le donne e 80.2 per gli uomini.

Tra i successi dell'igiene registrati nel XX secolo troviamo:

- Miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie
- Miglioramento nel trattamento degli alimenti (refrigerazione)
- Miglioramento nel trattamento dell'acqua e dei reflui
- Diffusione delle vaccinazioni di massa

L'igiene studia anche le più importanti cause di morte. Recenti studi mostrano che nei paesi industrializzati le cause di morte riguardano:

- 44% malattia cardiovascolari
- 28% tumori maligni
- 3.5% broncopneumopatie
- 2% incidenti (stradali, lavorativi e domestici)
- 0.5% malattie infettive

## **SALUTE**

La salute sta al centro dello studio dell'igiene, ma che cosa si intende per salute?

### **IPPOCRATE**

- Salute = equilibrio ed eucrasia
- Malattia = squilibrio e discrasia

Teoria umorale basati sull'equilibrio di 4 umori: sangue, flemma (base del cranio), bile chiara (fegato) e bile scura (milza).

### **TRADIZIONE AYURVEDICA INDIANA**

L'ayurveda è la medicina tradizionale utilizzata in India fin dall'antichità. Lo scopo è quello di aiutare le persone malate a curarsi e le persone sane a mantenere il proprio benessere e prevenire le malattie.

### **TRADIZIONE CINESE: YIN (NERO) E YANG (BIANCO)**

Qualunque cosa ha un suo opposto, non assoluto, ma in termini comparativi. Nessuna cosa può essere completamente yin o completamente yang; essa contiene il seme per il proprio opposto.

### **LATINI: PRIMUM NON NOCERE**

Significato iatrogeno: nella scelta di una terapia bisogna innanzitutto non arrecare danno al paziente e per questo, tra i trattamenti possibili, va sempre privilegiato quello che ha meno controindicazioni.

### **V SECOLO, SAN BENEDETTO: INFIRMORUM CURA ANTE OMNIA**

Visione etica dell'assistenza alle persone bisognose. È chiamato in causa anche il medico, la cui prima vocazione professionale, da Ippocrate in poi, è e rimane sempre quella di curare i malati, e non di lucrare (denaro e carriere) attraverso la malattia.

### **IX SECOLO, SCUOLA MEDICA SALERNITANA: REGIMEN SANITATIS, SI TU VIS VIVERE SANUM**

Il Regimen Sanitatis Salernitanum è un'opera collettiva, anonima. Riassume i precetti igienici dettati dalla Scuola Medica Salernitana e offre i rimedi giusti per ogni sofferenza, dettando le buone norme per vivere sani.

Il concetto di salute si è quindi evoluto nel corso del tempo.

Fino al 1900 la salute era intesa solo ed esclusivamente come assenza di malattia. Dal 1900 al 1947 la salute era uno stato di benessere fisico.

Dal 1948 la salute è uno stato di benessere fisico, mentale e sociale. In quest'anno, OMS definisce la salute come un completo stato di benessere fisico, psichico e sociale. Inizia così una nuova visione olistica della salute, seguita da un ampliamento dei campi di interesse, dal biosanitario al politico-sociale.

Il concetto di salute viene anche ripreso nella "Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea" (1999): "per ogni persona, di qualunque provenienza geografica, religione, ideologia, condizione economica e sociale essa sia, l'essere nel miglior stato di salute è un diritto fondamentale". L'art. 32 della Costituzione italiana recita che "la salute è un fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività".

### **SANITA' PUBBLICA**

La sanità pubblica è l'organizzazione che mobilita le risorse scientifiche, tecniche, professionali ed economiche per fronteggiare i problemi sanitari delle popolazioni.

Agisce in particolare su l'igiene dell'ambiente, sul controllo delle infezioni comunitarie, sull'organizzazione dei servizi medici ed infermieristici per la diagnosi e la prevenzione, l'educazione del singolo (igiene personale) e sullo sviluppo della struttura sociale per uno standard di vita adeguato.

La salute è un diritto fondamentale dell'uomo ed è tutelato anche dall'OMS nella Dichiarazione di Alma-Ata del 1978.

Il Welfare stato o stato di benessere deve essere garantito a tutti i cittadini dallo Stato.

Quest'ultimo deve garantire a tutti l'accesso ai servizi socialmente indispensabili.

È importante evitare di considerare la salute come "bene di consumo" o in maniera disinteressata per le fasce non produttive della popolazione e cioè bambini, anziani, invalidi.

La condizione di benessere dipende in larga misura da fattori obiettivi individuali e collettivi (determinanti) che possono essere rilevati ed espressi in termini numerici, come ad esempio:

- Efficienza fisica (statura, peso corporeo, pressione arteriosa, volumi polmonari statici e dinamici, parametri ematologici ed ematochimici)
- Reddito
- Livello di istruzione
- Numero e qualità dei servizi sanitari e sociali

- Importanza di altri indicatori come ad esempio l'indice di affollamento, cioè il numero di abitanti in rapporto al numero di vani disponibili

La serie di eventi che porta alla perdita della salute e all'insorgenza della malattia è definita "storia naturale della malattia".

Alla ricostruzione di questa storia concorrono diverse discipline tra cui fisiologia, patologia, microbiologia, immunologia ed epidemiologia.

L'EPIDEMIOLOGIA è lo studio sulla popolazione e si occupa:

- Dello studio delle malattie, non nel singolo individuo ma collettivamente a livello di popolazione
- Dello studio dei fattori che determinano la frequenza e la distribuzione delle malattie nella popolazione

È importante fare riferimento alle popolazioni per valutarne l'influenza dell'ambiente di vita/lavoro. Si intendono le popolazioni definite in termini geografici con caratteristiche comuni nel tempo.

## MALATTIA

Il passaggio da una condizione di salute ad una di malattia prevede una serie di condizioni di rischio per un determinato periodo di tempo.

La salute viene infatti alterata dall'interno di molteplici fattori.

Questo cambiamento è però un processo reversibile: attraverso l'eliminazione dei fattori negativi (interventi di prevenzione) è possibile ristabilire la condizione di salute.

## DETERMINANTI DI SALUTE

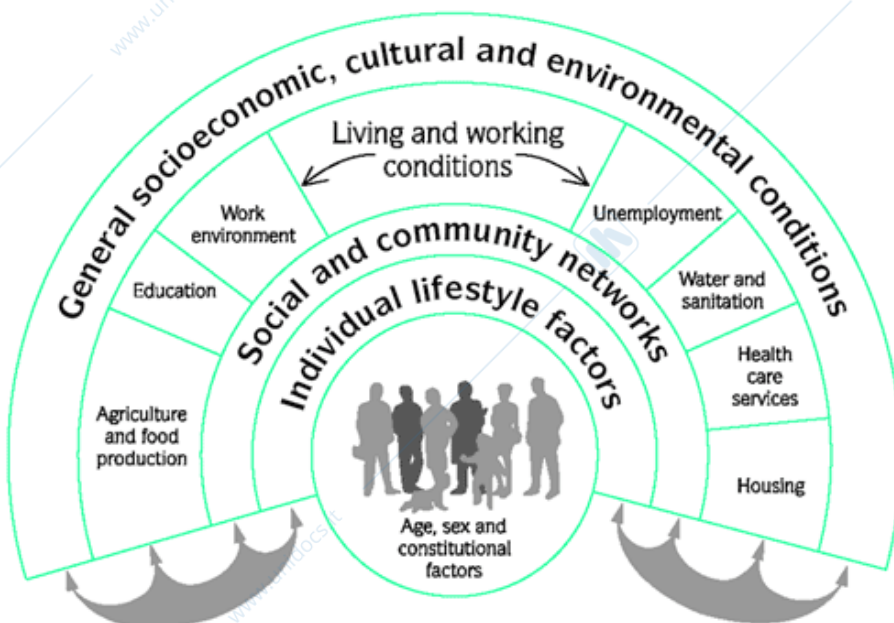
I determinanti di salute rappresentano l'insieme di fattori personali, sociali, economici ed ambientali che determinano lo stato di salute di individui o popolazione (OMS).

DETERMINANTI ENDOGENI:

- Fattori genetici ed immunologici: alterazioni genetiche, stati di predisposizione e stato immunitario
- Fattori comportamentali: abitudini alimentari, fumo di tabacco, uso di alcol, attività fisica

DETERMINANTI ESOGENI:

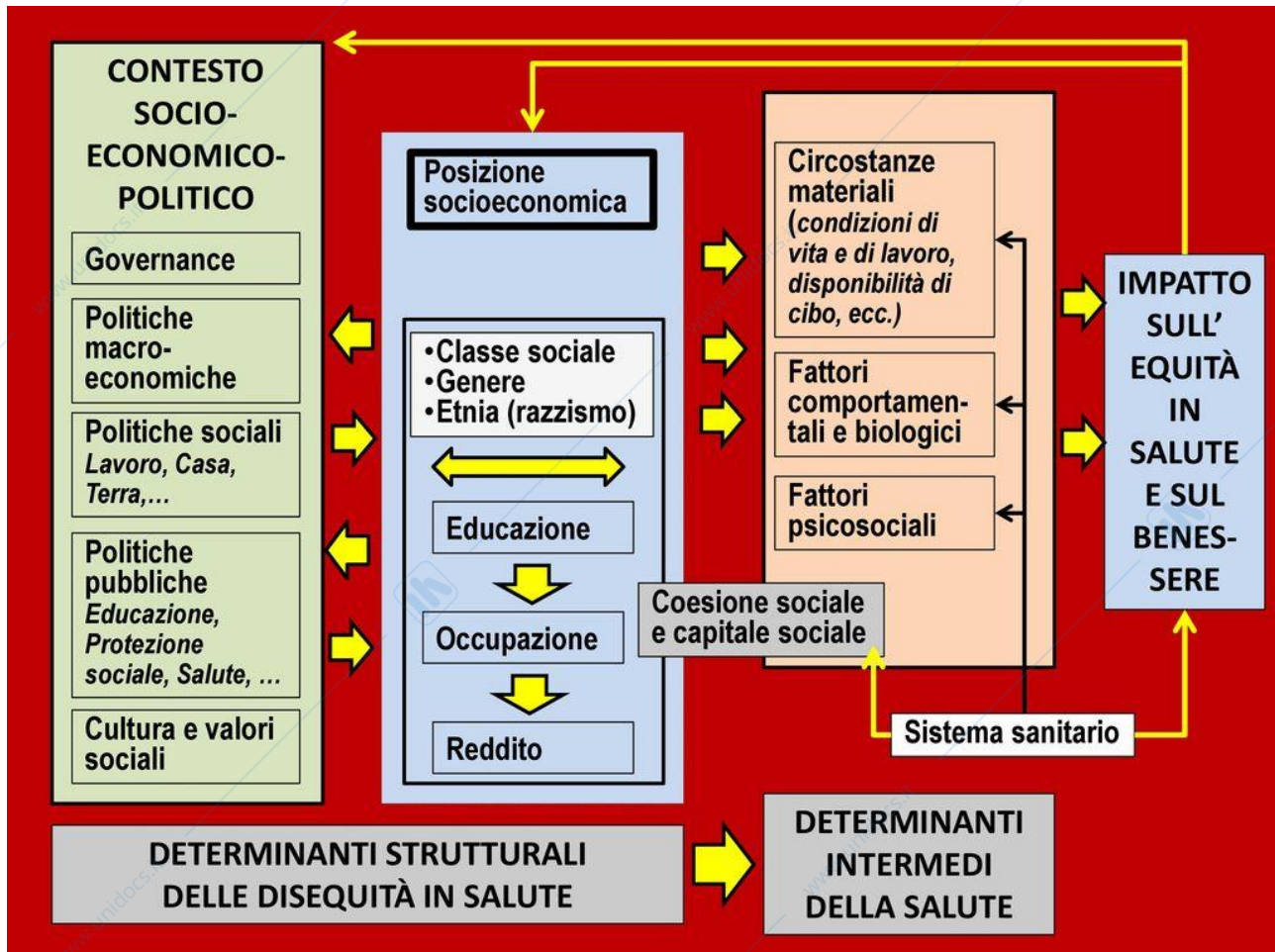
- Fattori ambientali: ambiente fisico, acqua, aria, suolo, rumore, ambiente biologico, microrganismi ed allergenici, ambiente sociale, abitazioni, dinamica, demografia e servizi sanitari



Dal cerchio interno, dove c'è la persona con le proprie caratteristiche biologiche (determinanti non modificabili), si passa ai determinanti suscettibili di correzioni e cambiamenti (determinanti modificabili).

Nel 2008, la Commissione sui Determinanti Sociali della Salute (CSDH), istituita dall'OMS con lo scopo di produrre documentazioni, approfondimenti e studi da tradurre in strategie e in azioni finalizzate a migliorare lo stato di salute della popolazione, ha proposto una nuova cornice concettuale per i determinanti della salute. Questa nuova cornice concettuale si riferisce non solo ai fattori che influenzano lo stato di salute di individui e comunità (determinanti di salute), ma anche a quelli coinvolti nella diseguale distribuzione della salute all'interno della popolazione (determinanti delle disuguaglianze in salute).

## DETERMINANTI SOCIALI DELLA SALUTE E DISEGUAGLIANZE NELLA SALUTE

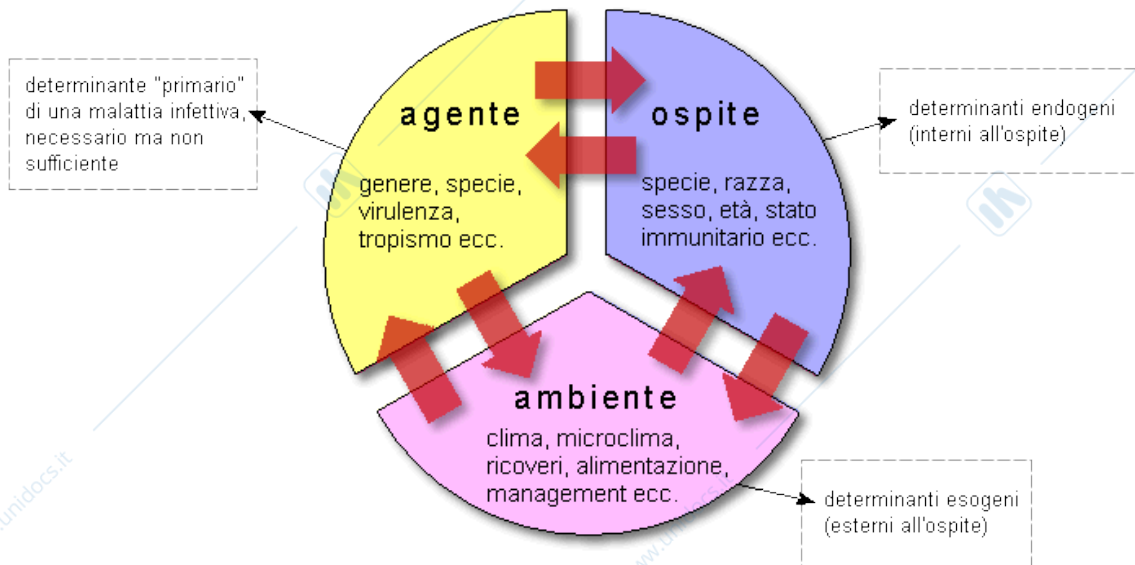


Procedendo da sinistra verso destra, si evidenziano i fattori che a diverso titolo hanno un impatto sulla distribuzione della salute e del benessere. In particolare: a) il contesto politico e socio-economico; b) la posizione socio-economica (a+b: determinanti strutturali); c) le condizioni di vita e di lavoro, i fattori psicosociali, i comportamenti individuali e i fattori biologici, il sistema sanitario (determinanti intermedi). In particolare, il contesto politico e socio-economico include un ampio insieme di aspetti strutturali, culturali e funzionali del sistema sociale di cui è molto difficile quantificare l'impatto sulla salute degli individui, ma che tuttavia esercita una potente influenza su come una società distribuisce le risorse fra i suoi membri e di conseguenza sulle opportunità di salute della popolazione.

Le disuguaglianze possono essere di tipo sociale, etnico, di genere ed economiche.

## DETERMINANTI DI MALATTIA

Schema di possibili determinanti di una malattia infettiva



**DETERMINE:** fattore in grado di indurre un cambiamento nella frequenza o nei caratteri di una malattia

Determinante "necessario" o "indispensabile" significa che l'agente deve essere presente perché la malattia si verifichi; esso corrisponde alla «causa» tradizionalmente intesa; questo vale per alcune malattie, tipicamente per quelle infettive, mentre per altre (es. tumori) non è sempre individuabile un determinante indispensabile.

L'azione di un singolo determinante provoca delle malattie monofattoriali, mentre l'azione di più determinanti comporta delle malattie multifattoriali.

## DETERMINANTI DI SALUTE E SVILUPPO DELLA MALATTIA

L'azione di un solo determinante causa una malattia mono-fattoriale provocata da una causa necessaria e sufficiente.

Una causa necessaria e sufficiente è una causa che è in grado di provocare da sola tutti gli eventi. Esempio: l'ingestione di un fungo velenoso, come l'Amanita phalloides, provoca danni irreversibili al fegato e conseguentemente alla morte.

L'azione di più determinanti causa malattie multifattoriali provocate da cause necessarie ma non sufficienti.

Una causa necessaria ma non sufficiente si ha quando l'evento malattia non si verifica mai in assenza della causa, la quale però non risulta sufficiente per lo sviluppo della malattia.

Esempio delle malattie infettive: il poliovirus è causa necessaria per l'insorgenza della poliomielite, ma non è sufficiente. Occorre, infatti, la presenza di altri fattori perché si verifichi la poliomielite, come ad esempio, l'ingestione di acqua contaminata (fattore esogeno) e l'assenza di anticorpi contro il poliovirus nel soggetto che si infetta (fattore endogeno).

Le malattie multifattoriali possono essere provocate anche da fattori né necessari né sufficienti.

Un fatto né necessario né sufficiente è un fattore la cui presenza aumenta la probabilità d'insorgenza della malattia.

Esempio del fattore "fumo di sigaretta" rispetto all'insorgenza di tumore polmonare: alcuni fumatori non si ammalano di tumore (il fumo non è un fattore sufficiente per indurre la malattia), per contro alcuni soggetti non fumatori sviluppano la neoplasia (il fumo non è un fattore necessario). È tuttavia dimostrato che i fumatori hanno una maggiore probabilità di ammalarsi rispetto ai non fumatori.

## RELAZIONE CAUSALE

Esistono diversi tipi di relazione causale:

1. Causa necessaria e sufficiente
  - Rapporto biunivoco tra causa ed effetto
  - Ogni volta che interviene la causa si verifica l'effetto: CAUSA = EFFETTO
  - In medicina questa relazione è rara (esempio: presenza di anomalia genetica in omozigosi, traumatologia data una forza applicata su un osso)
2. Causa necessaria ma non sufficiente
  - In assenza del fattore causa non può verificarsi l'effetto: CAUSA = EFFETTO
  - Ma non è detto che in presenza del fattore causa l'effetto si verifichi sempre: CAUSA = NON EFFETTO
  - Malattie infettive
3. Fattore né necessario né sufficiente
  - Situazione più frequente in medicina
  - CAUSA = EFFETTO
  - CAUSA = NON EFFETTO
  - NON CAUSA = EFFETTO
  - Fumo VS neoplasia polmone

## RELAZIONE CAUSA-EFFETTO

1. Verificare se esiste un'associazione statistica tra determinante e malattia
    - Fra un evento variabile (causa o fattore di rischio) e una malattia (o una determinata condizione in studio) può esistere una certa associazione statistica
    - Per associazione si intende il grado di dipendenza statistica tra due o più eventi variabili
- Il POST-HOC (cioè il nesso di relazione temporale) non corrisponde necessariamente al PROPTER-HOC (cioè il nesso di causalità).

Il post hoc, ergo propter hoc (locuzione latina che alla lettera significa dopo di ciò, quindi a causa di ciò) è un sofisma che consiste nell'assumere per causa quello che è un antecedente temporale, ovvero si pretende che se un avvenimento è seguito da un altro, allora il primo deve essere la causa del secondo. Spesso la locuzione è semplificata in post hoc. L'errore è di concludere solamente in base all'ordine degli avvenimenti piuttosto che tener conto di altri fattori che possono escludere la relazione. Una successione temporale è necessaria perché ci sia una relazione causale, ma non è sufficiente. I luoghi comuni, le credenze, le superstizioni e il pensiero magico sono il risultato di questo errore.

2. Escludere che l'associazione statistica sia spuria (o indiretta).

L'associazione può essere:

- CASUALE O EZIOLOGICA: il fattore di rischio è realmente implicato nell'insorgenza della malattia (l'esposizione causa la malattia)
- INDIRECTA O SECONDARIA: l'associazione è mediata da un terzo fattore che risulta il vero fattore di rischio
- SPURIA O NON CAUSALE: è il risultato di un errore nella conduzione dello studio. La falsa associazione è dovuta ad errori sistematici presenti nello studio (esempio; errori di campionamento, imprecisioni nella diagnosi)

3. Verificare i criteri di causalità

### CRITERIO DI CAUSALITA'

**FORZA:** determinazione del rischio relativo (RR): quanto maggiore è RR tanto è più probabile è la relazione causa-effetto

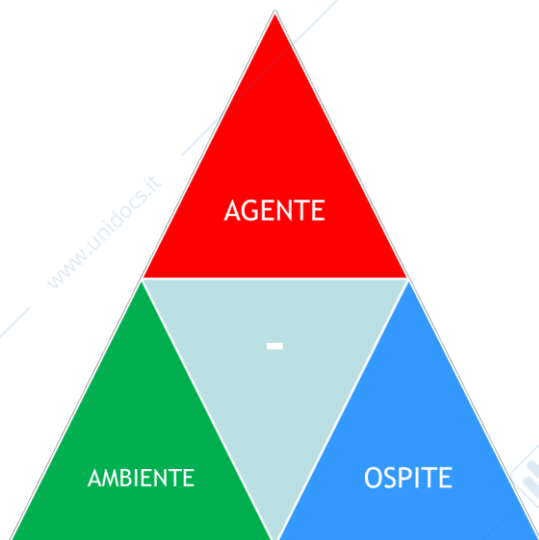
**DOSE-EFFETTO:** all'aumentare della dose di esposizione deve aumentare l'effetto

**CONSISTENZA:** la stessa associazione è dimostrata in più studi e da studi successivi

**SPECIFICITA':** l'esposizione a uno specifico fattore determina la comparsa di una specifica malattia

**TEMPORALITA':** l'esposizione al fattore deve precedere la comparsa della malattia

**COERENZA O PLAUSIBILITA' BIOLOGICA:** da confermare con modelli in vivo o in vitro



### STORIA NATURALE DELLE MALATTIE

Nella triade epidemologica appaiono i fattori coinvolti nella storia naturale della malattia.

### MALATTIE INFETTIVE

Le malattie infettive hanno origine microbica e sono malattie trasmissibili.

### TRASMISSIBILITA'

La trasmissibilità è il passaggio dell'agente patogeno da un ospite all'altro e può avvenire in via verticale (da madre a figlio) o in via orizzontale (tra soggetti della stessa specie o specie diversa o dall'ambiente).

## MALATTIE NON INFETTIVE

Le malattie non infettive non hanno un'origine microbica, salvo eccezioni. Non sono malattie trasmissibili poiché non si trasmettono mai per via orizzontale (eventualmente per via verticale come ad esempio le malattie genetiche).

CARATTERISTICHE PRINCIPALI	MALATTIA INFETTIVA	MALATTIA NON INFETTIVA
<b>Immunità</b>	Presente	Assente
<b>Decorso</b>	Generalmente acuto	Prevalentemente cronico
<b>Esito</b>	Generalmente favorevole (guarigione)	Sfavorevole (non guarigione)
<b>Effetto dei miglioramenti terapeutici</b>	Abbreviano il decorso	Allungano il decorso

Tra le malattie non infettive troviamo le malattie cronic-degenerative che sono caratterizzate da un esordio subdolo, di lunga durata e con progressione lenta.

### MALATTIE MONOFATTORIALI:

- Determinate da una causa unica (asbestosi, intossicazione da pesticidi)
- Intervento di fattori personali e ambientali può far sì che la causa esplichi la sua azione
- Ai fini preventivi occorre conoscere, oltre alla causa, i fattori di rischio associati

### MALATTIE MULTIFATTORIALI

- Malattie più frequenti
- Non hanno una causa unica
- Ai fini preventivi indispensabili conoscere i fattori causali e di rischio associati, nonché il peso e il ruolo di ognuno di essi

## EZIOLOGIA DELLE MALATTIE NON INFETTIVE

### CAUSE BIOLOGICHE

- Genetiche (alterazioni cromosomiche o di singoli geni)
- Biologico-ambientali (allergeni naturali)

### CAUSE CHIMICHE

- Sostanze e composti chimici (arsenico, ossido di carbonio, piombo, molecole di sintesi)

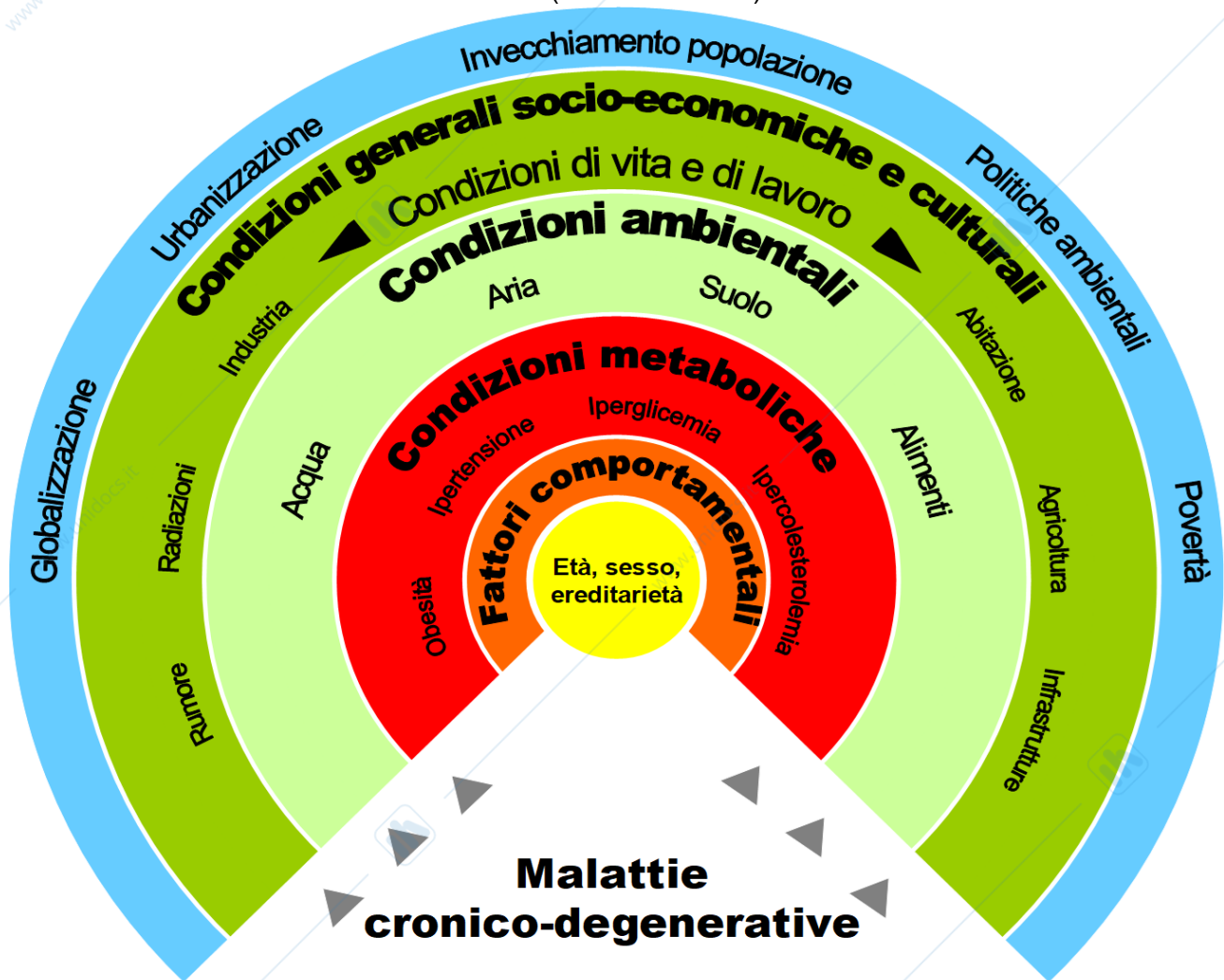
### CAUSE FISICHE

- Radiazioni (UV, ionizzanti), radon, calore, rumore e traumi

I fattori eziologici possono agire da:

- Causa necessaria e sufficiente: malattie cromosomiche (sindrome di down, leucemia, mieloide cronica)
- Causa necessaria ma non sufficiente (fattore causale): malattie autoimmunitarie (diabete I)

- Fattore né necessario né sufficiente (fattore di rischio): diversi tumori



### AGENTI EZIOLOGICI

**MICRORGANISMI:** organismi con diametro inferiore a 0.1 mm (batteri, protozoi, funghi, alghe e virus)

Hanno un tipo di organizzazione cellulare: acellulari (virus), cellule procariotiche (batteri), cellule eucariotiche (protozoi, alghe e miceti)

### BATTERI

Sono cellule procariotiche.

Hanno la parete cellulare:

- Complessa struttura rigida presente solo nei procarioti che conferisce la forma al batterio e ne garantisce la protezione dall'ambiente
- La parete dei Gram-positivi è costituita principalmente da uno spesso e stratificato strato rigido di peptidoglicano
- I batteri Gram-negativi hanno uno strato più sottile di peptidoglicano e una membrana esterna

**GRAM POSITIVI:** stafilococchi, bacilli, clostridi, micobatteri, ecc.

**GRAM NEGATIVI:** enterobatteri, pseudomonas, aeromonas, brucella, ecc.

I batteri possono essere:

- Aerobi: il cui metabolismo richiede la presenza di ossigeno
- Anaerobi: il cui metabolismo non richiede la presenza di ossigeno molecolare

Si producono per riproduzione asessuata o per scissione semplice, per gemmazione e per riproduzione con spore.

### **SPORE**

La spora è una struttura di resistenza, endocellulare e metabolicamente inerte (quiescente).

Il loro avvio parte nella fase stazionaria di crescita, indotta da condizioni ambientali "sfavorevoli" al metabolismo: essiccamento, cambiamento di pH e variazione delle concentrazioni O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>.

Le spore vengono prodotte da batteri sporigeni (Gram-positivi) di interesse medico:

- Aerobi: bacillus anthracis (antrace nell'uomo e carbonchio nell'animale) e B.cereus (intossicazione alimentare)
- Anaerobi (clostridium botulinum e C.tetani)

Le spore di clostridi rimangono vitali fino a 500 anni (Spore di actinomiceti scoperte nel fango a distanza di 7500 anni).

Di particolare importanza le spore in ambito:

- Medico: Resistenza a disinfettanti e calore; contaminazione di ferite e materiali chirurgici
- Industriale: Preparazione di conserve alimentari
- Sociale: Impiego di spore di B. anthracis per scopi bioterroristici
- Laboratoristico: Spore di B. stearotherophilus usate per la validazione (controllo qualità) dell'autoclave

### **VIRUS**

I virus hanno entità biologiche subcellulari e sono parassiti endocellulari obbligati.

Possiedono un solo tipo di acido nucleico (DNA o RNA), hanno dimensioni piccolissime (sono filtrabili), possiedono un involucro proteico (capside) e, a volte, un involucro lipoproteico (pericapside o peplos).

Presentano in superficie strutture proteiche che si attaccano a specifici recettori della cellula bersaglio.

### **PROTOZOI**

Sono microrganismi unicellulari, eucarioti ed eterotrofi e per ottenere energia e piccole molecole come mattoni da costruzione devono nutrirsi di materiali organici prodotti da altri organismi.

Si riproducono sia per via sessuata che asessuata.

I protozoi parassiti dell'uomo appartengono a quattro classi:

1. Ciliophora (Balantidium coli)
2. Mastigophora (es: Leishmania: si trasmette mediante puntura di insetti, Tripanosoma : malattia del sonno, ecc)
3. Sarcodina (Entamoeba histolytica)
4. Sporozoa (es: Plasmodium, Toxoplasma gondii)

### **MICETI**

I miceti sono unicellulari e pluricellulari, eucarioti ed eterotrofi, aerobi o anaerobi facoltativi. Comprendono funghi, muffe e lieviti.

Alcuni sono patogeni per l'uomo e causano malattie infettive, tra cui la micosi.

Si distinguono in:

- Infezioni fungine superficiali o profonde della cute (es: tigna)
- Infezioni fungine causate da miceti opportunisti (es: candidasi, aspergillosi)
- Infezioni fungine sistemiche (es: criptococcosi, blastomicosi)

I microrganismi vengono suddivisi in base alla loro relazione nei confronti dell'organismo ospite:

- Simbionti
- Commensali
- Patogeni
- Opportunisti

### **INTERAZIONE MICRORGANISMO-OSPITE**

Il microrganismo causa malattia quando:

1. Superamento delle difese dell'ospite
  - Meccanismi di difesa aspecifici a barriere fisica (cute e mucose), a barriera chimica (saliva, HCl, secrezioni mucosali, lacrime) e per fagocitosi
  - Meccanismi di difesa specifici per risposta immunitaria umorale e risposta immunitaria cellulo-mediata
2. Realizzazione dell'infezione
  - Il microrganismo si impianta e si replica nell'ospite provocando una infezione
  - Il microrganismo rimane localizzato nel sito di ingresso causando una colonizzazione
  - Il microrganismo si diffonde in tessuti e organi causando una invasione
3. Danneggiamento dei tessuti
  - Infezione locale
  - Infezione sistemica (setticemia)

La storia naturale delle malattie infettive dipende da:

- Fattori correlati al patogeno
- Caratteristiche dell'organismo
- Caratteristiche dell'ambiente

Questi tre fattori sono tutti collegati tra di loro.

### **FATTORI CORRELATI AL PATOGENO**

1. **INFETTIVITA'**: capacità di un microrganismo di penetrare e moltiplicarsi nell'ospite
  - Carica infettante: numero di microrganismo necessari per infezione
  - Contagiosità: capacità di trasmettersi da un ospite all'altro
2. **PATOGENICITA'**: capacità di una specie microbica di causare danno all'ospite. Caratteristica geneticamente determinata da
  - Invasività: capacità di invadere l'organismo ospite
  - Tossigenicità: capacità di produrre tossine
3. **VIRULENZA**: indica il grado di patogenicità di un ceppo appartenente ad una determinata specie microbica. Si valuta in rapporto alla gravità del decorso clinico (n° casi gravi/tot casi)

### **CARATTERISTICHE DELL'ORGANISMO**

1. **RESISTENZA ASPECIFICA**: meccanismo generale di difesa
  - Barriera fisica (cute e mucose)
  - Azione meccanica di lacrime, saliva, urina, muco, acidi grassi cutanei, acido cloridrico gastrico
  - Fagocitosi: da parte di macrofagi, leucociti polimorfonucleati
2. **RESISTENZA SPECIFICA**: IMMUNITA' = resistenza verso un agente infettivo specifico

### **CARATTERISTICHE DELL'AMBIENTE**

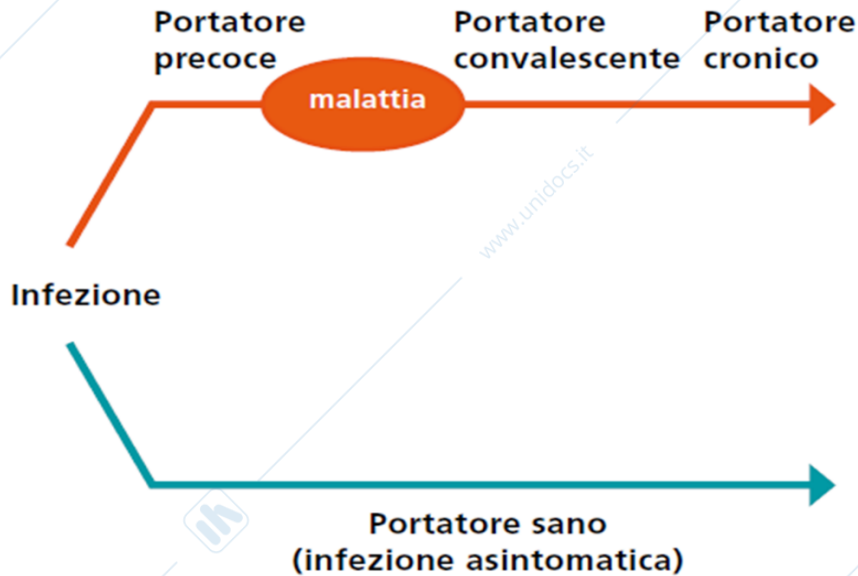
1. **AMBIENTE FISICO**:
  - Clima: effetti immediati sull'organismo, può favorire lo sviluppo di vettori di malattia (es. insetti)
  - Suolo: caratteristiche geologiche ecc
2. **AMBIENTE SOCIALE**: abitazione, lavoro, condizioni socioeconomiche

## MALATTIE INFETTIVE

La catena di trasmissione parte dalla sorgente o serbatoio di infezione e si dirige verso un soggetto suscettibile. Le vie di trasmissione possono essere dirette e indirette.

La sorgente o la fonte di infezione è un uomo o un animale che è ospite di un agente patogeno quando questo può essere trasmesso ad altri recettivi della stessa specie o di specie diversa.

- **SOGGETTO AMMALATO:** soggetto in cui è presente la sintomatologia e che elimina l'agente patogeno nell'ambiente tramite escreti o secreti (starnuti e tosse)
- **SOGGETTO PORTATORE:** soggetto non ammalato che ospita il microorganismo patogeno e lo elimina nell'ambiente



Il serbatoio o la riserva di infezione può essere, inoltre, una specie animale o vegetale o substrato inanimato in cui l'agente patogeno ha il suo habitat naturale e da cui può essere trasmesso ad ospite recettivi.

Per le patologie interumane, l'uomo infetto (malato o portatore) è sia sorgente sia serbatoio di infezione (esempio: febbre, tifoide, meningite, meningococcica).

I microrganismi primariamente patogeni per certe specie animali (salmonella, brucella, ecc.) identificati come serbatoio possono occasionalmente infettare l'uomo e altre specie animali attraverso il processo di zoonosi.

## MODALITA' DI TRASMISSIONE

1. **VIA VERTICALE** da madre a figlio
  - Prenatale (transplacentare)
  - Perinatale (durante il parto)
  - Postnatale (allattamento)
2. **VIA ORIZZONTALE** tra soggetti della stessa specie o di specie diversa
  - Trasmissione diretta
  - Trasmissione indiretta tramite l'ambiente

La trasmissione diretta avviene per contatto diretto tra soggetto infetto e ospite suscettibile. La trasmissione avviene per vie di penetrazione, quali: via mucosale (orale, genitale, congiuntivale), via cutanea e via placentare.

### **INFLUENZA, MENINGITE E SCARLATTINA**

Sorgente di infezione: persona infetta

Modalità di trasmissione: contagio per via aerogena

Ospite: persona sana

### **PSITTACOSI**

Sorgente di infezione: uccelli psittacidi (pappagalli, piccioni, canarini)

Modalità di trasmissione: contagio per via aerogena da riserva animale (zoonosi)

Ospite: persona sana

### **MONONUCLEOSI, EPATITE B, AIDS**

Sorgente di infezione: persona infetta

Modalità di trasmissione: contagio per contatto mucose

Ospite: persona sana

### **TORCH**

Sorgente di infezione: madre infetta

Modalità di trasmissione: trasmissione verticale (materno-fetale)

Ospite: neonato sano

## **TRASMISSIONE INDIRECTA**

La trasmissione indiretta avviene tramite l'ambiente e i veicoli d'infezione sono i substrati inerti (acqua, aria, suolo, alimenti, oggetti) che consentono la trasmissione dell'infezione della sorgente all'ospite recettivo.

ACQUA: per ingestione (enterovirus) o contatto (leptospira)

SUOLO: Cl. Tetani e Bac. Anthracis (o Carbonchio)

ALIMENTI: favorevoli, inibenti, indifferenti

ARIA: droplets, materiale biologico essiccato che viene nell'aria

OGGETTI D'USO: biancheria, stoviglie, penne, giocattoli (ossiuriasi)

## **ANTRACE**

È un'infezione acuta causata dal batterio Bacillus anthracis, germe produttore di spore sopravvivenenti oltre 10, che svolge la sua azione patogena mediante liberazione di sostanze tossiche.

L'uomo è raramente colpito, la via di contagio più comune è per contatto con animali infetti, durante la lavorazione del pelo, pelle e lana (mortalità del 20%). Altre vie sono: inalatoria (mortalità elevata a causa di grossi problemi respiratori) e gastrointestinale (mortalità del 25-60%). Non c'è trasmissione interumana.

TRATTAMENTO: antibiotici (penicillina, la doxiciclina e i fluorochinoloni) e vaccino (USA)

EPIDEMIOLOGIA: infezione sporadica in Italia (OMS)

SPORE: possibile uso come arma biologica

## **ANTRACE CUTANEO**

Da secoli e ancora oggi la forma più comune e meno letale di antrace ha inizio quando B anthracis infetta la pelle, causando una lesione che all'inizio ricorda un morso di ragno.

1. I batteri si moltiplicano producendo tossine che distruggono le cellule epidermiche, con la formazione di una pustola nera detta escara
2. I bacilli possono diffondersi attraverso i vasi linfatici ai linfonodi vicini. Nei linfonodi possono essere distrutti altri tessuti, ma in genere l'infezione non va altro e non passa nel sangue

## **ANTRACE GASTROINTESTINALE**

Gli animali d'allevamento sono particolarmente suscettibili all'antrace. Così, le persone che consumano la carne di animali malati, soprattutto se poco cotta, possono sviluppare un'infezione intestinale.

1. L'esatto meccanismo resta poco chiaro, ma i batteri infettano le proiezioni dette villi verso la fine dell'intestino tenue (ileo terminale)
2. A volte i bacilli si diffondono al di là del tratto gastrointestinale attraverso i vasi linfatici
3. I bacilli dell'antrace passano dai vasi linfatici nel sangue e si diffondono in tutto il corpo

## **ANTRACE DA INALAZIONE**

Questa forma, la più letale, si contrae respirando le spore di B anthracis. I campioni autopsici delle vittime dell'episodio accaduto nel 1979 nella città che allora si chiamava Sverdlovsk provocano che furono uccise da questa forma.

1. Le spore giungono fino agli alveoli, dove sono ingerite da cellule immunitarie dette fagociti mononucleati
2. Quando raggiungono i linfonodi toracici, le spore germinano in bacilli che proliferano e secernono tossine
3. I bacilli dell'antrace passano dai vasi linfatici nel sangue e si diffondono in tutto il corpo

Altri vettori di infezione delle malattie infettive a trasmissione indiretta possono essere organismi animati che consentono la trasmissione dell'infezione dalla sorgente all'ospite recettivo.

Possono essere:

- **MECCANICI:** trasportano passivamente microrganismi patogeni contenuti in materiale contaminato e li depositano su alimenti o altri oggetti
- **OBBLIGATI:** organismi senza i quali l'infezione non può avvenire in quanto in essi il patogeno compie parte del proprio ciclo vitale

### **PEDICULOSI**

I pidocchi iniziano come uova (dette anche lendini) che sono incollate ai capelli a circa 0.5 cm dal cuoio capelluto.

Dopo otto o nove giorni, una ninfa emergerà dall'uovo: le ninfe trascorreranno 9-12 giorni crescendo in pidocchi adulti, a quel punto potranno riprodursi.

I pidocchi vivono fino a 30 giorni sul loro ospite. Le femmine depongono approssimativamente quattro uova al giorno o circa 88 uova durante la loro vita.

Le persone vengono infestate da pidocchi quando un pidocchio femminile si trasferisce sulla loro testa e inizia a deporre le uova.

I pidocchi non comportano conseguenze gravi per la salute, tranne un forte prurito e problemi di ordine sociali (per esempio a scuola): si nutrono di sangue attraverso il cuoio capelluto e ciò provoca prurito e genera anche arrossamenti, a causa della saliva iniettata durante il morso.

### **TOXOPLASMOSI ACQUISITA**

**SORGENTE DI INFEZIONE:** moltiplicazione parassita per via sessuata nelle cellule dell'intestino del gatto

**MODALITA' DI TRASMISSIONE:** alimenti contaminati da feci gatto contenenti oocisti del parassita

**OSPITE:** moltiplicazione asessuata

### **MALARIA**

**SORGENTE DI INFEZIONE:** persona infetta

**MODALITA' DI TRASMISSIONE:** vettore obbligato (zanzara anopheles)

**OSPITE:** persona sana

### **FEBBRE GIALLA**

**SORGENTE DI INFEZIONE:** primati infetti

**MODALITA' DI TRASMISSIONE:** vettore obbligato (aedes aegypti)

**OSPITE:** persona sana

### **FEBBRE TIFOIDE**

**SORGENTE DI INFEZIONE:** persona infetta

**MODALITA' DI TRASMISSIONE:** cibi e soprattutto latticini

**OSPITE:** persona sana

### **BOTULISMO**

**SORGENTE DI INFEZIONE:** tossina Cl. Botulinum nella conserva

**MODALITA' DI TRASMISSIONE:** alimentazione

**OSPITE:** persona sana

### **LEGIONELLOSI**

**SORGENTE DI INFEZIONE:** legionella pneumophila in impianto condizionamento

**MODALITA' DI TRASMISSIONE:** areazione

**OSPITE:** persona sana

### **AIDS, EPATITE B e EPATITA C**

**SORGENTE DI INFEZIONE:** materiale biologico pericoloso

**MODALITA' DI TRASMISSIONE:** iniezione

OSPITE: persona sana

## EPIDEMIOLOGIA

La parola epidemiologia deriva dal greco epi-demos-logos (attorno, popolazione e studio) che significa studio sulla popolazione.

Prevede lo studio delle malattie non nel singolo individuo ma collettivamente a livello di popolazione.

Studia la frequenza e la distribuzione delle malattie nella popolazione.

Offre gli strumenti per conoscere lo stato di salute di una popolazione e indagarne i determinanti.

La materia prima di ogni edificio epidemiologico è costituita dai dati (numeri, valori, attribuiti).

L'epidemiologia si avvale della:

- **DEMOGRAFIA:** scienza che studia le popolazioni descrivendone alcune caratteristiche fondamentali (studio degli effetti su condizioni economiche, sociali e culturali)
- **STATISTICA:** studia dati provenienti dall'osservazione di popolazione applicando una serie di metodi formali, accettati dal mondo scientifico, allo scopo di trarre conclusioni il più possibili veritiere. È l'interfaccia tra la matematica e le scienze mediche

Le conoscenze epidemiologiche costituiscono il supporto alla programmazione e organizzazione degli interventi preventivi più idonei.

Quali fonti utilizzare?

Banche dati e reportistica predisposta da:

- Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT)
- Ministero della salute
- Autorità sanitarie regionali
- Aziende sanitarie
- Anagrafi comunali

Le fonti saranno tanto più utili quanto maggiori saranno le caratteristiche di completezza, accuratezza, tempestività, aggiornamento dei dati da esse forniti.

Raccolta routinaria di dati:

- Disponibile secondo una metodologia definita e riproducibile
- Raccolta per motivi amministrativi e legali
- Disponibile ad intervalli di tempo regolari
- Codificate secondo standard internazionali
- Spesso uniche fonti disponibili
- Utilizzo dipende dal livello di qualità (raccolta, inserimento e codifica)

Le raccolte routinarie sono suddivise in:

- **DATI SANITARI:** notifica cause di morte, scheda dimissione ospedaliera, notifica malattie infettive, certificato assistenza parto
- **DATI DEMOGRAFICI:** certificato di nascita e censimento

Comuni, medici ed ospedali → ATS e ASL → autorità sanitarie regionali → ministero della salute e ISTAT

Questi dati vengono codificati con sistemi internazionali (confrontabilità) ma la qualità dei dati non è sempre ottimale.

Raccolta di dati ad hoc:

- Orientata a specifiche indagini (ad hoc)
- Può essere effettuata anche una sola volta e mai ripetuta

- Metodologia di raccolta e elaborazione definita dal ricercatore
- Più mirata ma più costosa

### **NOTIFICA DELLE CAUSE DI MORTE**

Il flusso di informazioni circa la notifica delle cause di morte avviene:

- MEDICO CHE CERTIFICA DECESSO: causa decesso e sequenza di eventi che hanno portato al decesso
- COMUNE: Ufficiale Stato Civile
- ASL e ATS
- ISTAT

I dati di mortalità consentono di individuare le proprietà sanitarie di una popolazione e di valutare i benefici derivanti dall'adozione di adeguati interventi di prevenzione.

LIMITE: restituiscono un'immagine parziale dello stato di salute della popolazione poiché molte patologie di cui la popolazione è affetta non conducono alla morte.

### **NOTIFICA DELLE MALATTIE INFETTIVE**

C'è l'obbligo (da parte del medico) di segnalazione all'autorità sanitaria competente (Dip, Prev. ATS/ASL di afferenza) che a sua volta notifica il caso mediante uno specifico iter informativo.

Le malattie vengono distinte in 5 differenti classi con tempistiche di notifica differenti per ogni classe,

(tabella)

Che tipo di informazione fornisce?

- Aggiornamento epidemiologico sulla frequenza di malattie infettive nella popolazione
- Identificazione di situazioni particolari: brusco aumento di incidenza (epidemie), emergenza di nuove infezioni, riemergenza di patogeni
- Ruolo fondamentale per la sorveglianza e il controllo delle malattie trasmissibili

### **SCHEMA DI DIMISSIONE OSPEDALIERA (SDO)**

- MOTIVAZIONE DEL RICOVERO: diagnosi principale e secondaria al momento delle dimissioni
- Intervento terapeutico o chirurgo eseguito
- Tipologia di ricovero (ordinario o diurno)
- Durata del ricovero

OSPEDALI → AUTORITA' SANITARIE REGIONALI (archivio)

Che tipo di informazione fornisce?

- Quadro epidemiologico per tutte le malattie acute e croniche che richiedono un ricovero

### **CERTIFICATI ANAGRAFICI**

- Registrano nascite, morti, trasferimenti, matrimoni ecc.
- Costantemente aggiornati
- Dato dinamico

Che tipo di informazione fornisce?

- Informazioni sulle dinamiche della popolazione

### **CENSIMENTO**

- Ambito demo-anagrafico, economico e sociale
- Interessa la totalità dei cittadini residenti
- Compilazione di questionari

- Elaborazione dei dati da parte dell'ISTAT
- Cadenza decennale: ultimo nel 2011
- Dato statico

Che tipo di informazione fornisce?

Informazioni sulla struttura della popolazione

### **PIRAMIDE DELLE ETA'**

- Rappresenta della distribuzione della popolazione di un dato Paese, Regione ecc. in base a sesso ed età
- Riferita ad un arco temporale

Che tipo di informazione fornisce?

## MISURE IN EPIDEMIOLOGIA

I fenomeni clinici devono essere misurati accuratamente per poter sviluppare e saggiare delle ipotesi.

Poiché gli epidemiologi studiano la popolazione hanno bisogno di misure che sintetizzano cosa accade nelle popolazioni (misure di frequenza).

Le misure in epidemiologia sono: frequenze assolute, rapporti, proporzioni, tassi, prevalenza ed incidenza.

### 1. FREQUENZA ASSOLUTA

- Numero di eventi (morti, casi di malattia, ecc.)
- Rappresenta la misura più semplice
- Non prende in considerazione la popolazione

ESEMPIO: supponiamo che a Milano nell'arco di un anno si siano verificati 800 incidenti stradali. In 500 di questi incidenti erano coinvolte auto di colore grigio, nei restanti 300 incidenti auto di altri colori. Un incidente soltanto è stato causato da un'auto rosa.

Guidare un'auto grigia è più pericoloso che guidare un'auto di un altro colore?

Le auto rosa sono più sicure di altre?

### 2. PROPORZIONI, RAPPORTI E TASSI

I coefficienti delle misure di frequenza sono:

- Proporzione:  $A / (A + B)$
- Rapporto:  $A / B$
- Tasso:  $A / (A + B) \times \text{tempo}$

I rapporti e le proporzioni sono misure statiche e i tassi sono misure dinamiche.

I rapporti  $A / B$  hanno numeratore e denominatore indipendenti. Permette di comparare quantità di diversa natura. Danno valori tra 0 e infinito.

In epidemiologia il rapporto viene utilizzato sia come misura descrittiva sia come misura analitica (rischio relativo).

ESEMPIO:

- Indice di vecchiaia: rappresenta il grado di invecchiamento di una popolazione. È il rapporto percentuale tra il numero degli ultrasessantacinquenni ed il numero dei giovani fino ai 14 anni. Nel 2019 l'indice di vecchiaia per l'Italia dice che ci sono 173,1 anziani ogni 100 giovani
- Indice di dipendenza strutturale: rappresenta il carico sociale ed economico della popolazione non attiva (0-14 anni e 65 anni ed oltre) su quella attiva (15-64 anni). In Italia nel 2019 ci sono 56,3 individui a carico, ogni 100 che lavorano
- Indice di ricambio della popolazione attiva: rappresenta il rapporto percentuale tra la fascia di popolazione che sta per andare in pensione (60-64 anni) e quella che sta per entrare nel mondo del lavoro (15-19 anni). La popolazione attiva è tanto più giovane quanto più l'indicatore è minore di 100.
- Indice di struttura della popolazione attiva: rappresenta il grado di invecchiamento della popolazione in età lavorativa. È il rapporto percentuale tra la parte di popolazione in età lavorativa più anziana (40-64 anni) e quella più giovane (15-39 anni)
- Indice di figli per donna: è il rapporto percentuale tra il numero dei bambini fino a 4 anni ed il numero di donne in età feconda (15-49 anni). Stima il carico dei figli in età prescolare per le mamme lavoratrici
- Indice di natalità: rappresenta il numero medio di nascite in un anno ogni mille abitanti
- Indice di mortalità: rappresenta il numero medio di decessi in un anno ogni mille abitanti

### 3. PROPORZIONE

La proporzione è  $\rightarrow A / (A + B)$

- Il numeratore è contenuto nel denominatore
- Valori tra 0 e 1, spesso espresso in percentuale

### 4. TASSO

Il tasso rappresenta il numero di casi nell'unità di tempo  $\rightarrow T = (Nt / P) \times K$

- $Nt$  = numero di eventi verificatisi nel tempo  $t$
- $P$  = popolazione di dimensione media nel tempo  $t$
- $K$  = fattore moltiplicativo (100, 1000, 10000, ...)

Il tasso si compone di tre elementi:

- La popolazione esposta al rischio di manifestare un certo evento
- Un intervallo di tempo
- Il numero di eventi che sviluppano nella popolazione osservata durante il tempo  $t$

È una misura di rischio.

- Tasso grezzo: misura tutti gli eventi di popolazione e quindi riguardano tutti i casi in tutta la popolazione
- Tasso specifico: misura gli eventi in soggetti selezionati e quindi riguardano particolari soggetti selezionati in base al sesso, all'età o ad altre variabili rilevanti
- Tasso standardizzato: è un tasso sottoposto ad una procedura matematica per renderlo confrontabile con altri tassi di altre popolazioni

Significato di alcuni indicatori sanitari:

- Tasso di natalità =  $(n. \text{ di nati vivi in un anno}) / (\text{popolazione totale a metà anno}) \times K$
- Tasso di fecondità =  $(n. \text{ di nati vivi in un anno}) / (\text{popolazione femminile tra 15 e 49 anni}) \times K$
- Tasso di mortalità =  $(n. \text{ di morti in un anno}) / (\text{popolazione totale a metà anno}) \times K$
- ➔ Questi dati consentono di valutare l'incremento o il decremento demografico
- Mortalità infantile =  $(n. \text{ decessi in un anno di bambini di età inferiore ad 1 anno}) / (n. \text{ nati vivi nello stesso anno}) \times K$
- Mortalità neonatale =  $(n. \text{ decessi in un anno di bambini di età inferiore ad 1 mese}) / (n. \text{ nati vivi nello stesso anno}) \times K$
- ➔ Questi sono indicatori sensibili delle condizioni socio-economiche, ambientali e sanitarie di una popolazione (attenzione al confronto dei tassi di mortalità)

### **TASSI DI MORTALITA' PER CARDIOPATIA ISCHEMICA IN CILE E USA NEL 1977 ( $\times 10^5$ abitanti)**

TASSO MORTALITA' CPI	
Cile	67,4
USA	316,3
Rapporto USA/Cile	4,69

- La popolazione cilena ha una diversa composizione per età da quella degli USA
- Deve essere eliminato il peso della variabile età che potrebbe essere responsabile della forte differenza fra tassi e mascherare le reali differenze
- Riconsideriamo i tassi dopo il procedimento di standardizzazione

TASSO MORTALITA' CPI STANDARDIZZATO PER ETÀ'	
Cile	58,2
USA	131,4
Rapporto USA/Cile	2,25

**LETALITA'**

La letalità = (n. decessi pazienti affetti da una determinata malattia) / (n. pazienti affetti dalla malattia) x K

È un indicatore che valuta la caratteristica di alcune malattie di presentare nella loro storia naturale un decorso clinico con esiti favorevoli e sfavorevoli (morte).

ESEMPLI:

- Raffreddore: letalità 0%
- Tetano: letalità < 50%
- Rabbia: letalità = 100%

È in rapporto alla virulenza del m.o. (non diffusibilità)

È influenzata dai progressi terapia/cura del malato (non da misure preventive).

**TASSO DI SOPRAVVIVENZA**

Il tasso di sopravvivenza = (n. sopravvissuti dopo x anni dalla diagnosi) / (n. totale diagnosticati per quella malattia) x K

È utile per confrontare la sopravvivenza tra gruppi di malati sottoposti a terapie diverse (clinical trials) o a diagnosi precoce.

**5. PREVALENZA**

La prevalenza è la misurazione basata sull'osservazione di eventi presenti in una popolazione in un dato momento ("scatto della fotografia").

$P = (n. \text{ malati}) / (\text{popolazione generale}) \times K$

- N = numero di malati
- P = popolazione di dimensione media
- K = fattore moltiplicativo (100, 1000, 10000, ...)

È una misura statica che rileva gli eventi in un certo istante o in un intervallo di tempo.

È una proporzione.

La prevalenza è la misurazione utilizzata per:

- Valutare il numero di eventi o di casi effettivamente presenti in un certo periodo di tempo
- Stimare la frequenza di malattie croniche al fine di pianificare gli eventi sanitari necessari alle attività di assistenza socio-sanitaria

**6. INCIDENZA**

L'incidenza esprime il numero di nuovi eventi che si verificano in un determinato periodo di tempo in una popolazione a rischio.

$I = (n. \text{ nuovi casi di malattia in un dato periodo}) / (\text{popolazione a rischio nel periodo}) \times K$

- Nt = numero di nuovi eventi che si verificano nel tempo t
- P = popolazione a rischio nel tempo t
- K = fattore moltiplicativo (100, 1000, 10000, ...)

L'incidenza cumulativa è invece rappresentata dal:

$(n. \text{ di eventi osservati in un periodo di tempo}) / (\text{popolazione a rischio presente all'inizio dello stesso periodo}) \times K$

L'incidenza è una misurazione utilizzata per:

1. Evidenziare tutti i nuovi casi che compaiono in una popolazione nel tempo
2. Analizzare la velocità di comparsa o di diffusione di una malattia in una popolazione a rischio
3. Individuare il rischio o la probabilità di contrarre la malattia

**PREVALENZA ED INCIDENZA**

Prevalenza = incidenza x durata della malattia

	<b>INCIDENZA</b>	<b>PREVALENZA</b>
<b>NUMERATORE</b>	Nuovi casi di malattia che si verificano in una popolazione in un determinato periodo di tempo	Tutti i casi di malattia evidenziati nella popolazione
<b>DENOMINATORE</b>	Tutti gli individui a rischio (ossia recettivi) ed inizialmente esenti dalla malattia presenti nella popolazione	Tutti gli individui nella popolazione in studio
<b>TEMPO</b>	Un periodo di tempo di durata variabile, a scelta dello sperimentatore	Virtualmente, un singolo istante

**METODOLOGIA EPIDEMIOLOGICA****EPIDEMIOLOGIA DESCRITTIVA**

L'epidemiologia descrittiva studia la frequenza e la distribuzione degli eventi sanitari (malattie, morti, ...) nella popolazione sulla base di statistiche esistenti e ne verifica poi le relazioni con variabili generali:

- Luogo (distribuzione geografica)
- Tempo (evoluzione temporale, stagionalità)
- Persone (età, sesso, professione, stato civile)

Gli studi descrittivi:

- Rilevano la frequenza e la distribuzione geografica di eventi sanitari in popolazioni o gruppi di individui
- Richiamano l'attenzione sulle caratteristiche degli individui a maggior rischio di contrarre una malattia
- Forniscono informazioni utili alla programmazione delle strutture sanitarie
- Sono una tappa fondamentale per procedere alla formulazione di ipotesi circa le cause o i fattori di rischio da confermare poi con studi analitici

**LUOGO** → la frequenza di una determinata malattia può variare da un Paese all'altro e, nell'ambito dello stesso Paese, da una regione all'altra per:

- Differenze dell'ambiente fisico
- Differenze dell'ambiente sociale
- Differenze dello stile di vita

Confrontare la mortalità o la prevalenza di una malattia in luoghi differenti può fornire chiare indicazioni sulle cause o sui fattori di rischio, ed essere quindi di stimolo per successive ricerche più mirate.

**TEMPO** → le variazioni temporali di comparsa di una malattia possono far rilevare:

- Variazioni temporali a lungo termine: incremento o decremento progressivo che si manifesta nel corso di decenni o secoli
- Variazioni cicliche: incremento o decremento dell'incidenza di malattia che ricorre con regolarità di cicli stagionali o cicli poliennali
- Variazioni a breve termine: incremento o decremento dell'incidenza di malattia che si possono rilevare nell'arco di ore, giorni, settimane o mesi (epidemie o pandemie)

**PERSONE:**

- Età: malattie dell'infanzia, malattia dell'anziano
- Sesso: fattori ormonali, stili di vita, attività lavorativa
- Etnia: condizioni genetiche e socio-economiche

- Condizioni socio-economiche: tassi elevati per molte malattie (malattie da carenza alimentari, TBC, cancro dello stomaco) tra le persone più povere

### **SORVEGLIANZA**

Per sorveglianza si intende la registrazione sistematica e continua dell'andamento di informazioni sanitarie rilevanti.

Consiste anche nella programmazione e valutazione degli interventi.

Gli obiettivi del sistema di sorveglianza sono:

1. Monitorare nel tempo la frequenza di problemi sanitari, con particolare attenzione al loro modificarsi
2. Consentire azioni per modificare il fenomeno sorvegliato
3. Disseminazione delle informazioni

### **EPIDEMIOLOGIA ANALITICA**

Dalla descrizione degli eventi (epidemiologia descrittiva) scaturiscono ipotesi circa le cause che hanno potuto provocare o i fattori che hanno potuto facilitare l'insorgenza della malattia.

L'obiettivo dell'epidemiologia analitica è quello di indagare la relazione causa-effetto fra i determinanti di malattia e le malattie stesse.

Permette anche l'esclusione o la conferma qualitativa/quantitativa del rapporto causale tra il fattore e l'evento.

### **EPIDEMIOLOGIA SPERIMENTALE**

L'epidemiologia sperimentale è l'intervento diretto da parte dello sperimentatore:

- Trial terapeutici: soggetti malati
- Trial preventivi: soggetti sani

Con la metodologia degli studi sperimentali si possono fare studi simili agli studi di COORTE.

L'investigazione decide l'allocatione dell'esposizione (utilizzati per la valutazione di nuovi farmaci o altri interventi).

I trial preventivi si effettuano su soggetti sani o in fase preclinica e servono per valutare la capacità di una procedura o di un trattamento nel prevenire l'insorgenza della malattia.

I trial terapeutici si effettuano su pazienti affetti da una patologia e servono per valutare la capacità di una procedura, di un farmaco nel guarire, di migliorare la sintomatologia, di prevenire ricadute e di prevenire un decesso.

### **PRINCIPI DI PREVENZIONE**

Il livello di salute delle singole persone e della collettività può essere più o meno elevato, ma in ogni caso può essere migliorato.

Il fine ideale a cui tende l'igiene è che ogni individuo nasca sano e mantenga il proprio stato di salute al più alto livello fino al naturale compimento della vita.

L'attuazione pratica di questo principio si traduce nella promozione della salute e nella prevenzione delle malattie.

PROMUOVERE → muovere verso

PREVENIRE → venire prima

Lo scopo della prevenzione è quello di impedire l'insorgenza e la progressione delle malattie tramite interventi sulla popolazione e sull'ambiente.

La prevenzione è quindi l'insieme delle misure volte a impedire l'insorgenza e la progressione di una malattia attraverso specifici interventi sulla popolazione e sull'ambiente di vita e di lavoro.

Solo una parte della prevenzione si basa su interventi medico-sanitari (MEDICINA PREVENTIVA).

La prevenzione si avvale anche di altre discipline, tra cui:

- Ingegneria: riduzione incidenti stradali, riduzione fonti inquinamento, smaltimento rifiuti e liquami
- Sociologia: prevenzione disagio, lotta alle droghe e all'alcol
- Psicologia: lotta alla depressione, ecc.
- Tecnologia veterinaria e agroalimentare: produzione di alimenti adeguati

Esistono tre livelli di precocità ed efficacia decrescente:

1. PREVENZIONE PRIMARIA → ridurre la comparsa di nuovi casi di malattia nella popolazione
2. PREVENZIONE SECONDARIA → ridurre la progressione della malattia
3. PREVENZIONE TERZIARIA → ridurre la gravità e le complicazioni di malattie che non possono essere guarite

### PREVENZIONE PRIMARIA

OBIETTIVO	Impedire l'insorgenza di nuovi casi di malattia
DESTINATARI	Soggetti sani
STRATEGIA	Eliminare la causa e contenere i rischi: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Causa nota ed eliminabile (azzeramento incidenza)</li> <li>- Causa nota e non eliminabile (riduzione incidenza)</li> </ul>

### PREVENZIONE SECONDARIA

OBIETTIVO	Impedire complicanze ed esiti invalidanti
DESTINATARI	Malati conclamati
STRATEGIA	Mantenimento equilibrio metabolico-funzionale

### OBIETTIVI DELLA PREVENZIONE

- Protezione individuale
- Protezione collettiva: controllo, eliminazione ed eradicazione

ERADICAZIONE → definitiva rimozione della causa

ELIMINAZIONE → condizione di assenza di nuovi casi di malattia in una determinata area geografica

CONTROLLO → significativa riduzione dei casi di malattia in una popolazione

### ERADICAZIONE

MALATTIE ERADICABILI	MALATTIE NON ERADICABILI O DIFFICILMENTE ERADICABILI
<b>MORBILLO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unico serbatoio l'uomo</li> <li>- Assenza di portatori cronici</li> <li>- Esistenza di un vaccino efficace</li> </ul>	<b>TETANO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Assenza di portatori cronici</li> <li>- Esistenza di un vaccino efficace</li> </ul>
<b>POLIOMIELITE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unico serbatoio l'uomo</li> <li>- Assenza di portatori cronici</li> <li>- Esistenza di un vaccino efficace</li> </ul>	<b>EPATITE B</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unico serbatoio l'uomo</li> <li>- Esistenza di un vaccino efficace</li> </ul>

## PREVENZIONE PRIMARIA

La prevenzione primaria impedisce l'insorgenza della malattia e una riduzione dell'incidenza dell'evento nella popolazione.

- Rimozione della causa nelle malattie in cui è noto l'agente causale
  - a. Agenti fisici: sordità del rumore, lesioni da radiazioni ionizzanti
  - b. Agenti chimici: ossicarbonismo, saturnismo e alcoolismo
- Rimozione dei fattori di rischio nelle malattie in cui non è noto un agente causale unico
  - a. Fumo di tabacco per le patologie cardiovascolari

N.B.: la riduzione dell'incidenza corrisponde alla quota dei casi attribuibili al fattore o ai fattori rimossi (rischio attribuibile)

## QUALIFICAZIONE DEGLI EFFETTI (evidenziati da un intervento di prevenzione primaria)

È importante prevedere gli effetti di un dato intervento per valutarne la convenienza rispetto ad altre misure di prevenzione.

- **METODO SEMPLICISTICO:** si fa riferimento al rischio attribuibile dei vari fattori di rischio noti per una data malattia e si ipotizza che alla rimozione di uno dei fattori di rischio venga meno la quota di morbosità e mortalità che esso determina
- **METODO PIU' CORRETTO:** tiene conto anche di età, tempo di durata dell'esposizione al fattore di rischio, eventuale danno già presente e effettiva riduzione del fattore

## PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALATTIE NON INFETTIVE

La prevenzione primaria delle malattie non infettive implica delle competenze:

- Sanità: riduzione dei rischi iatrogeni (dose farmaci, medicazioni scorrette, errori chirurgici)
- Autorità pubbliche: emanazione di leggi e regolamenti (protezione degli infortuni sul lavoro, dagli incidenti domestici, dagli incidenti stradali, ecc.)
- Individuali: abbandono di comportamenti dannosi

Le azioni preventive comportano:

- Eugenetica
- Potenziamento della capacità di difesa dell'organismo
- Adozione di abitudini nocive
- Adozione di comportamenti positivi
- Interventi sull'ambiente di vita e di lavoro

## EUGENETICA

Lo scopo è quello di proteggere, accrescere e perfezionare gli esemplari di una razza:

- Selezione dei caratteri positivi → problemi etici, scientifici e tecnici per l'uomo  
**EUGENETICA POSITIVA:** promozione dei caratteri fisici e mentali ritenuti positivi o eugenici
- Rimozione di caratteri negativi o disgenici: **EUGENETICA NEGATIVA**
- Ipotetici strumenti di Selezione genetica possono essere considerati:
  - a. sterilizzazione chirurgica o farmacologica delle persone con menomazioni fisiche o psichiche
  - b. aborto
  - c. manipolazione genetica del DNA
  - d. utilizzo di banca del seme o dell'embrione, o la moltiplicazione di questi mediante FIVET (fecondazione in vitro), al fine di conservare e diffondere i patrimoni genetici di "migliore qualità"
  - e. segregazione razziale
- **EUGENETICA PREVENTIVA:** una coppia deve essere consapevole del rischio di trasmettere una data malattia ereditaria e regolarsi di conseguenza
  - a. Talassemia (difetto nella sintesi di Hb): minor (microcitemia) e maior (morbo di Cooley)
  - b. Emofilia (fattore VIII)

## **DIBATTITO IN ITALIA: DIAGNOSI PREIMPIANTO DELL'EMBRIONE E ABORTO TERAPEUTICO**

L'ordinamento italiano, con la legge 40/2004, ha ritenuto in linea di principio inammissibili alcune pratiche in materia di procreazione medicalmente assistita:

- «La ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano è consentita a condizione che si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate volte alla tutela della salute e allo sviluppo dell'embrione stesso, e qualora non siano disponibili metodologie alternative» (art.13 comma 2)
- «Sono, comunque, vietati [...] ogni forma di selezione a scopo eugenetico degli embrioni e dei gameti ovvero interventi che, attraverso tecniche di selezione, di manipolazione o comunque tramite procedimenti artificiali, siano diretti ad alterare il patrimonio genetico dell'embrione o del gamete ovvero a predeterminarne caratteristiche genetiche, ad eccezione degli interventi aventi finalità diagnostiche e terapeutiche, di cui al comma 2 del presente articolo». (art.13 comma 3b)
- Nella stessa ottica, la legge n.40 del 2004, art. 1 e art. 4 comma 1, vietano il ricorso alla fecondazione assistita ai portatori sani di malattie genetiche. La fecondazione è ammessa nei soli casi di sterilità e infertilità di uno dei partner
- Il 24.09.2007 il Tribunale di Cagliari ha emesso una sentenza a favore di una donna che, due anni prima, aveva chiesto di poter eseguire la diagnosi preimpianto prima di procedere con le tecniche di fecondazione in vitro perché portatrice di talassemia, malattia molto diffusa in Sardegna, al pari del diabete mellito

## **TALASSEMIA**

- Malattia ereditaria caratterizzata da un difetto della sintesi dell'emoglobina (eme+globina di tipo alpha, beta o gamma)
- Forma più diffusa: beta-talassemia o anemia mediterranea
- Portatore sano: beta-talassemia minor. L'individuo ha un solo allele difettoso (forma eterozigote). Nessun sintomo, ma globuli rossi (gr) più piccoli (microcitemia), numerosi e più poveri di emoglobina
- Morbo di Cooley: beta-talassemia maior (forma omozigote). Grave anemia con i gr in numero ridotto e deformati. Trasfusioni ogni 15-20 giorni abbinate a terapia con ferrochelanti per evitare l'accumulo di ferro in organi importanti come il cuore
- Terapia non convenzionale: trapianto di midollo osseo, trapianto di cellule staminali, terapia genica

In Italia, la frequenza dei portatori sani è molto alta nelle regioni meridionali, in Sardegna, in Sicilia e nella regione del delta del Po.

## **POTENZIAMENTO DELLE DIFESE DELL'ORGANISMO**

Il potenziamento delle difese dell'organismo è difficile da ottenere nelle malattie non infettive con qualche eccezione.

- Fluorazione delle acque: prevenzione della carie e promozione di una normale ossificazione
- Integrazione vitaminica (A, C, E): prevenzione dei tumori e dell'aterosclerosi

## **MODIFICAZIONE DEI COMPORAMENTI**

I principali fattori di rischio suscettibili di prevenzione sono:

- Fumo di sigaretta
- Abuso di alcool
- Alimentazione eccessiva
- Sedentarietà
- Guida imprudente

Sono eliminabili attraverso la modificazione dei comportamenti

Le strategie per modificare i comportamenti:

- Norme di legge: limiti di velocità, obbligo di allacciare le cinture di sicurezza, obbligo di indossare il casco, divieto di fumare nei locali pubblici, obbligo di vendere superalcolici solo ai maggiorenni, incentivi per la produzione di olio di oliva e agrumi
- Tecniche pubblicitarie: pubblicità progresso
- Educazione sanitaria

### **SMETTERE DI FUMARE: COSA SUCCEDDE AL CORPO QUANDO SI SMETTE DI FUMARE**

DOPO 20 MINUTI: la pressione sanguigna si normalizza

DOPO 8 ORE: il livello ematico di CO scende nella norma mentre sale il livello di O<sub>2</sub>

DOPO 24 ORE: capelli, pelle e alito non odorano più di fumo

DOPO 48 ORE: il senso del gusto e dell'olfatto migliorano

DOPO 72 ORE: aumenta la capacità polmonare

DOPO 9 MESI: tosse, congestione, fatica e respiro corto diminuiscono. Le ciglia vibratili dell'apparato respiratorio (spazzini) tornano in azione per combattere le infezioni

DOPO 5 ANNI: il rischio di tumore polmonare si riduce del 50% circa come anche il rischio di tumori in altre sedi anatomiche (bocca, esofago, faringe, laringe, reni, vescica e pancreas)

DOPO 15 ANNI: il rischio di tumore polmonare è paragonabile a quello di una persona che non ha mai fumato

### **EDUCAZIONE SANITARIA**

Dà la possibilità di scegliere coscientemente il proprio stile di vita, ma richiede che vengano fornite:

- Informazioni (salute, malattia, fattori coinvolti, cura e prevenzione)
- Motivazioni (liberi da condizionamenti, pressioni culturale, sociali)
- Servizi (consultori, servizi di igiene, centri di screening)
- Sostegno sociale

Può essere indirizzata alla popolazione generale, alla popolazione scolastica e a particolari gruppi di popolazione (pazienti che si rivolgono ai servizi sanitari e particolari categorie di lavoratori).

### **EDUCAZIONE SANITARIA RIVOLTA ALLA POPOLAZIONE GENERALE**

Richiede di:

- Stabilire gli obiettivi con la quota di riduzione del rischio
- Fissare il termine temporale entro cui un obiettivo deve essere raggiunto
- Verificare i risultati

Sfrutta i messi di informazione di massa, manifesti e opuscoli.

ESEMPIO: ridurre del 10% i morti per incidente stradale in un anno.

L'educazione sarà mirata a rispetto dei limiti di velocità, uso cintura di sicurezza, uso casco, no alcool e droghe prima di guidare → educazione sanitaria + azione repressiva

Il raggiungimento dell'obiettivo si valuta attraverso l'andamento dei dati di mortalità ed incidenza delle statistiche ufficiali.

### **EDUCAZIONE SANITARIA RIVOLTA ALLA POPOLAZIONE GIOVANILE**

Si tratta di una popolazione in cui certi comportamenti nocivi non si sono ancora instaurati e quindi c'è una maggior probabilità di successo dell'educazione sanitaria.

Gli interventi preventivi possono essere attuati nelle scuole.

Tra i programmi di educazione sanitaria ci sono:

- Pulizia personale
- Prevenzione delle infezioni (HIV, MST)
- Rifiuto del fumo, dell'alcool, altre droghe
- Abitudine all'attività fisica
- Rispetto del codice stradale

## PREVENZIONE DELLE MALATTIE NON INFETTIVE: INTERVENTI SULL'AMBIENTE

La prevenzione ambientale prevede impegno politico, legislativo, economico e tecnico-sociale.

Gli interventi mirati ad eliminare i fattori di rischio:

- Dell'ambiente di vita con miglioramento della qualità dell'ambiente
  - a. Domestico → rispetto delle norme di sicurezza nella progettazione e costruzione degli edifici, regolamentazione degli impianti di riscaldamento
  - b. Urbano → razionalizzazione del traffico automobilistico, incremento dei trasporti pubblici per ridurre il tasso di inquinamento atmosferico e quindi la morbosità per le malattie broncopolmonari croniche. Realizzazione di piste ciclabili e di isole pedonali, per ridurre la mortalità stradale
  - c. Extra-urbano → potenziamento del trasporto ferroviario e miglioramento della rete autostradale per ridurre la mortalità per incidenti
- Dell'ambiente di lavoro attraverso la modificazione dei processi produttivi
  - a. Messa al bando di alcune sostanze
  - b. Robotizzazione
  - c. Incremento dell'uso di strumenti per la protezione individuale (guanti, tute impermeabili, mascherine)

## RIDUZIONE DEI FATTORI NOCIVI ENTRO LIMITI DI ACCETTABILITA'

- NELL → dose giornaliera senza effetto (lifetime no-effect level)  
Quantità di sostanza somministrata quotidianamente che non causa alcun danno ad almeno due specie animali per almeno due anni
- ADI → dose giornaliera accettabile (acceptable day intake)  
Quantità assorbibile da una persona ed è pari a 1/100 del NELL
- TVL → valore limite soglia (threshold limit value)

## PREVENZIONE SECONDARIA E TERZIARIA

SCREENING:

- Di massa (malattie congenite, mammografia, pap-test. Haemocult)  
La mammografia è metodo preventivo importante che riduce la mortalità per carcinoma alla mammella del 30-40%. Lo screening, in base ai LEA, va effettuato sulle donne di età compresa tra i 50 ed i 69 anni. Al di fuori dello screening può essere utile l'autopalpazione mensile, una visita periodica dallo specialista e mammografie al di fuori della fascia di età su menzionata.
- Selettivo (esposizione di lavoratori a sostanze nocive)
- Multifasico

RIABILITAZIONE: serve a contenere l'invalidità fisica, conseguenza della malattia cronica o di interventi chirurgici demolitivi ad essa legati

## TUMORI

Che cos'è un tumore maligno?

Una proliferazione progressiva e incontrollata di cellule atipiche conseguenze della combinazione di fattori interni (depressione oncogeni) ed esterni (agenti chimici, fisici, biologici).

Più del 50% dei casi interessano soggetti di età maggiore a 65 anni.

Differenza tra le cellule normali e quelle tumorali

- Aspetto istologicamente diverso
- Funzione afinalistica
- Comportamento: moltiplicazione indefinita, infiltrazione tessuti circostanti, ripetizione a distanza (metastasi), cachessia neoplastica

La cancerogenesi è un processo multi-stage che riconosce due momenti:

1. Iniziazione: la singola cellula subisce alterazioni irreversibili del proprio DNA
2. Promozione: fenomeno pluricellulare che evolve fino al danno clinico

I fattori mutageni e/o cancerogeni cancro-iniziatori o cancro-promotori si distinguono in:

- Fisici (raggi gamma e raggi UV)
- Chimici (arsenico, asbesto, piombo, cromo, nichel, berillio e sostanze organiche come gli idrocarburi policiclici aromatici)
- Biologici (EBV, HSV2, HPV)

edition

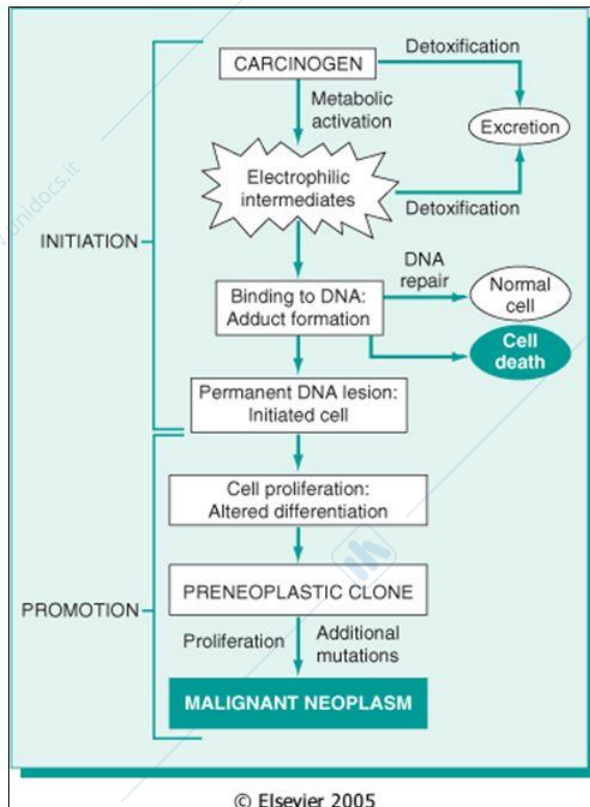
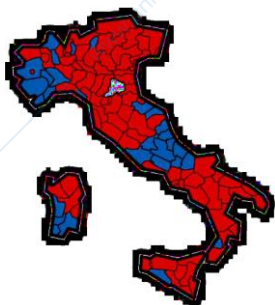


Figure 7-49 Schema generale di eventi nella carcinogenesi chimica. Nota che i promotori causano un'espansione clonale della cellula mutata portando ad un clone preneoplastico. L'ulteriore proliferazione indotta da promotori o altri fattori causa un accumulo di ulteriori mutazioni e l'emergere di un tumore maligno.

Downloaded from Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (on 17 April 2007 11:20 AM)  
© 2007 Elsevier

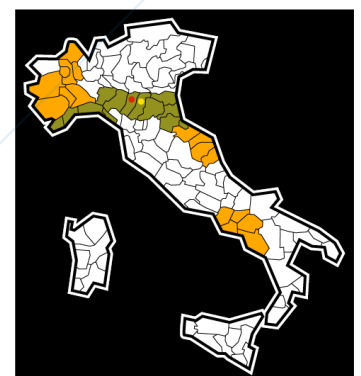


### REGISTRO DEI TUMORI – 2017

Raccolgono dati su incidenza, mortalità, sopravvivenza, e trend temporali della malattia oncologica. In Italia più di 41 milioni di cittadini, pari al 70% della popolazione vivono in aree coperte dall'attività dei Registri Tumori accreditati dall'AIRTUM (aree in rosso nella cartina). In molte aree è stata avviata un'attività di registrazione ma i Registri non sono ancora stati accreditati (aree in azzurro nella cartina). Ci sono aree in cui non è ancora stata avviata un'attività di registrazione (aree in bianco nella cartina).

### REGISTRI SPECIALIZZATI ACCREDITATI – 2017

Oltre ai registri dei tumori di popolazione, sono attivi in Italia tre registri specialistici per i tumori infantili (Piemonte, Campania e Marche) che nel complesso seguono quasi 700.000 residenti tra 0 e 14 anni; questi registri raccolgono anche dati sui tumori degli adolescenti riguardanti i circa 250.000 residenti tra i 15 e i 19 anni. Sono attivi inoltre tre registri specialistici di patologia: il Registro dei tumori coloretali di Modena, il Registro dei tumori del pancreas di Reggio Emilia, i Registri mesoteliomi della Regione Liguria e della Regione Emilia Romagna.



## INCIDENZA

Il tumore più frequente, nel totale di uomini e donne, risulta essere quello della mammella, circa 52.300 nuove diagnosi (500 uomini), seguito dai tumori del colon-retto con 51.300 nuovi casi (28.800 uomini) e dai tumori del polmone 41.500 casi (27.900 negli uomini) e della prostata 35.300 casi.

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (18%)	Mammella (29%)	Mammella (14%)
2°	Colon-retto (15%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (14%)
3°	Polmone (14%)	Polmone (8%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (11%)	Tiroide (6%)	Prostata (9%)
5°	Fegato (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica* (7%)

## MORTALITA'

La prima causa di morte oncologica nella popolazione è il tumore al polmone, che risulta anche la prima causa di morte tra gli uomini, mentre tra le donne è il tumore della mammella la causa più frequente.

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone (26%)	Mammella (17%)	Polmone (19%)
2°	Colon-retto (11%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (11%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (7%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (8%)	Pancreas (6%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Fegato(6%)

**TABELLA 9.** Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool AIRTUM 2010-2014

## SOPRAVVIVENZA

La sopravvivenza globale per tumori è in costante aumento. Tuttavia, sussistono differenze fra regioni per:

- Disponibilità di tecnica diagnostiche
- Possibilità di accedere al trattamento
- Diversi livelli di assistenza
- Situazione socio-economica

La sopravvivenza è un indicatore della efficacia del sistema sanitario e dipende da:

- Tempestività della diagnosi (prevenzione secondaria)
- Appropriately delle terapie

L'incidenza, la sopravvivenza e la prevalenza dei tumori ( $P = I \times d$ ), hanno forti implicazioni sociali, psicologiche ed economiche.

**TUMORE AL POMONE – 2018**

INCIDENZA	41.500 nuove diagnosi attese per il 2018, delle quali oltre il 30% nel sesso femminile
MORTALITA'	33.836 morti per tumore polmonare nel 2015
SOPRAVVIVENZA	16% a 5 anni dalla diagnosi (purtroppo tardiva, in stato già avanzato) 12% a 10 anni dalla diagnosi
FATTORI DI RISCHIO	Fumo di sigaretta, a cui è attribuibile l'85-90% di tutti i tumori polmonari. Il rischio aumenta con il n° di sigarette fumate e con la durata dell'abitudine al fumo. La sospensione del fumo determina una forte riduzione del rischio. Altri FdR: esposizione a asbesto, cromo, radon, nichel, inquinanti da riscaldamento e traffico (pm10; pm 2,5)
PREVENZIONE	Ilaria: modello comportamentale positivo, bonifica ecosistemi urbani Ilaria: screening mediante TAC spirale (per categorie a rischio: età > 50 anni, forti fumatori con > 20 sigarette/die, lunga esposizione al fumo)
TRATTAMENTO	Tumori non a piccole cellule (non-small cell lung cancer): a) chirurgia + chemioterapia (cisplatino); b) Radioterapia + chemio per pazienti con malattia locale avanzata; c) Chemio + Terapia farmacologica (farmaci a bersaglio molecolare e farmaci immunoterapici) per pz con malattia in stadio avanzato con metastasi. Tumori a piccole cellule (small cell lung cancer): nel 90% dei casi la diagnosi è tardiva, per cui si ricorre alla chemioterapia da sola o in associazione alla radioterapia.

**TUMORE ALLA MAMMELLA – 2018**

INCIDENZA	52.800 nuovi casi di carcinoma della mammella attesi per il 2018.
MORTALITA'	12.274 morti per carcinoma mammario nel 2015
SOPRAVVIVENZA	87% a 5 anni dalla diagnosi. 80% a 10 anni dalla diagnosi
FATTORI DI RISCHIO	Donne di età > 50 anni. Fattori riproduttivi: menarca precoce, menopausa tardiva, nulliparità, I grav dopo i 30 anni, no allattamento. Fattori ormonali: terapia ormonale sostitutiva in menopausa. Fattori dietetici e metabolici: elevato consumo di alcool e grassi animali, poche fibre vegetali. Fattori genetici: il 5-7% dei tumori mammari è legato dalla mutazione dei geni BRCA1 e/o BRCA 2
PREVENZIONE	Ilaria: dieta equilibrata (frutta fresca e verdura), attività fisica . Ilaria: autopalpazione, ecografia e mammografia (dopo i 50 anni a cadenza biennale). Biopsia ed esame citologico. Nelle donne ad alto rischio (storia familiare, mutazione in BRCA1/BRCA2) controlli mammografici all'età di 25 anni
TRATTAMENTO	Chirurgia conservativa + radioterapia; mastectomia; terapia sistemica adiuvante; ormonoterapia adiuvante

**TUMORE AL COLON-RETTO – 2018**

INCIDENZA	51.300 nuovi casi attesi nel 2018
MORTALITA'	18.935 decessi per carcinoma del colon retto nel 2015 (53% maschi)
SOPRAVVIVENZA	66% a 5 anni dalla diagnosi. 64% a 10 anni dalla diagnosi
FATTORI DI RISCHIO	Consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, sovrappeso e scarsa attività fisica, fumo ed eccesso alcool, malattia di Crohn, poliposi adenomatosa familiare, sindrome di Lynch

PREVENZIONE	Ilaria : dieta equilibrata (meno grassi, alcolici e cibi affumicati, più fibre e vit. A,E,C). Ilaria: screening basato sulla ricerca di sangue occulto (Hemoccult, ogni 2 anni, rileva il 25% dei tumori), colonscopia per i positivi al test Hemoccult (ogni 5 anni, abbinata all'Hemoccult, rileva il 75% dei tumori), ecografia
TRATTAMENTO	Chirurgia resettiva preceduta da chemio-radioterapia. Alla chirurgia fa seguito la chemioterapia adiuvante. Nei tumori metastatici per la scelta della terapia è richiesta la caratterizzazione molecolare del pezzo operatorio o biopsia al fine di valutare lo stato mutazionale di RAS e ERAF

### TUMORE DELLO STOMACO – 2018

- 12.700 nuovi casi all'anno: 7.440 uomini e 5.300 donne
- 9.394 decessi all'anno: 5.449 uomini e 3.945 donne
- Età maggiore 55 anni
- Fattori di rischio:
  - a. Per carcinoma stomaco distale: infezione da helicobacter pylori (HP), basso consumo di verdura e frutta, elevato consumo di carni rosse, cibo sotto sale, insaccati (nitriti e nitrati)
  - b. Per neoplasia del cardias: malattia da reflusso gastro-esofageo
  - c. Ereditarietà
- Prevenzione I: dieta equilibrata
- Prevenzione II: gastroscopia (test invasivo e costoso)

### TUMORE DELLA PROSTATA – 2018

È la terza causa di morte per tumore negli uomini.

- 35.300 casi attestati
- 7.196 decessi nel 2015
- Età: 55-75 anni
- Sopravvivenza del 91% a 5 anni dalla diagnosi e del 90% a 10 anni
- Fattore rischio: dieta ricca di grassi (latticini), fumo di sigaretta, alti valori ematici di androgeni, sostanze tossiche (diossina, amianto), familiarità (< 15%)
- Prevenzione I: modelli comportamentali equilibrati (sfera sessuale e alimentazione)
- Prevenzione II: PSA (test per la determinazione dell'antigene prostatico da eseguire dopo 50 anni), ecografia + biopsia

### TUMORE DEL COLLO DELL'UTERO – 2018

- 8.400 nuovi casi di tumore della cervice uterina stimati nel 2018 (età 35-55 anni)
- Mortalità: 2.951 morti per tumore dell'utero registrati nel 2015 (435 per la cervice uterina e 2.516 per altre parti dell'utero)
- Sopravvivenza a 5 anni del 68%, a 10 anni del 61%
- Fattori rischio: l'infezione da HPV, sessualmente trasmessa, rappresenta la causa necessaria per sviluppare la malattia.  
Co-fattori immunosoppressivi (concomitante infezione Herpes simplex o HIV virus, fumo e assunzione di estroprogestinici) facilitano la presenza dell'infezione e l'insorgenza del carcinoma
- Prevenzione I: modelli comportamentali equilibrati (sesso, cura e igiene del corpo, contraccettivi barriera) + vaccino
- Prevenzione II: screening mediante PAP-test

## **PREVENZIONE PRIMARIA MALATTIE INFETTIVE: INTERVENTI SU SORGENTE/SERBATOIO**

### **1. SEGNALAZIONE DELLA MALATTIA**

#### **NOTIFICA**

- Obbligatoria per molte malattie (>50) suddivise in 5 classi con tempistica e modalità di segnalazione differente (DM 15.12.1990 e 29.07.1998)  
N.B.: in aggiunta vanno considerate le sorveglianze speciali
- Flusso informatico: MEDICO → ASL/ATS → REGIONE → ISS → OMS
- Obiettivi informativi (fornisce aggiornate misure epidemiologiche locali, regionali e nazionali) e obiettivi operativi (programmazione di misure di intervento)
- Può dare avvio all'inchiesta epidemiologica

#### **SORVEGLIANZE SPECIALI**

Le sorveglianze hanno lo scopo di acquisire informazioni specifiche su alcune malattie (esempio: influnet).

Le informazioni richieste nelle sorveglianze speciali integrano e non sostituiscono le procedure previste dal SIMI.

Per tutte le sorveglianze bisogna definire possibilmente una data di inizio e una di fine.

Esempi di sorveglianze speciali:

- Antibiotico-resistenza
- Epatiti virali acute (SEIEVA)
- Influenza (INFLUNET)
- Legionellosi
- Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate
- Malattie infettive prevenibili da vaccino (spes)
- Malattie sessualmente trasmesse (MST)
- Meningiti batteriche
- Morbillo (circolare del 20.04.2007) e rosolia congenita
- Rete internazionale di Sorveglianza delle Infezioni enteriche (ENTERNET)
- Paralisi flaccide acute (PFA)

#### **INCHIESTA EPIDEMIOLOGICA**

- Finalizzata alla ricostruzione della catena di trasmissione che ha originato il caso
- Permette di studiare l'agente causale dell'infezione (qualora non ancora determinato), la fonte d'infezione, le modalità di trasmissione (veicoli e/o vettori implicati nella trasmissione dell'agente patogeno) e casi secondari

La definizione della popolazione esposta a rischio è indispensabile per attuare misure di sorveglianza e di prevenzione da attuare.

### **2. MISURE DI ISOLAMENTO E CONTUMACIA**

- Inserimento di provvedimento per circoscrivere il focolaio infettivo impedendo la trasmissione del patogeno dalla sorgente al soggetto sano recettivo
- Sono: isolamento, contumacia e sorveglianza sanitaria
- Ministero della Salute (circolare n. 4 del 13.03.1998) ha individuato le malattie per le quali è previsto isolamento/contumacia per malati, conviventi e contatti
- L'attuazione di tali misure è competenza del Dipartimento Prevenzione delle ASL/ATS

## BRUCELLOSI

**EZIOLOGIA:** batteri gram-, genere *Brucella* (*melitensis*, *abortus*, *suis*, *canis*)

**TRASMISSIONE:** via parentale, via alimentare, via inalatoria (resiste nell'ambiente per 2-3 mesi)

**SINTOMI:** dopo un periodo di incubazione di 6-8 settimane, compaiono febbre alterna, astenia, brividi, artromialgie (10-80%), nevralgie, meningite, encefalite, endocardite, broncopneumite, morte (<2%)

**DIAGNOSI:** emocoltura e sierologia

**TERAPIA:** doxicillina, rifampicina e tetracicline

**PREVENZIONE:**

- Non consumare prodotti non pastorizzati
- Educazione sanitaria del personale zootecnico: usare i dpi
- Ricerca degli animali infetti che vanno abbattuti (ricordarsi della resistenza ambientale 3 mesi e del periodo di incubazione 6-8 settimane)

**VACCINI (RICERCA):**

- Preparati con batteri uccisi con calore o con sostanze battericide (solo per ovini, caprini e bovini)
- Costituiti da batteri vivi e attenuati
- Preparati con frazioni batteriche che fungono da antigeni

(ATTENZIONE: scarsa possibilità di estensione dei risultati della ricerca su vaccini e farmaci alle applicazioni commerciali per motivi finanziari. Si è riluttanti nell'impegnare risorse per un prodotto che viene percepito interessante solo per una piccola nicchia di mercato)

## MICRORGANISMI

I microrganismi vengono suddivisi in base alla loro relazione nei confronti dell'organismo ospite:

- **SIMBIONTI:** colonizzano un determinato organismo apportandogli un certo vantaggio (esempio: flora intestinale)
- **COMMENSALI:** non arrecano né danni né vantaggi
- **PATOGENI:** danneggiano l'organismo
- **OPPORTUNISTI:** microrganismi commensali che possono diventare patogeni

## BATTERI

Sono cellule procariotiche

La parete cellulare:

- Complessa struttura rigida presente solo nei procarioti che conferisce la forma al batterio e ne garantisce la protezione dall'ambiente esterno
- La parete dei Gram-positivi è costituita principalmente da uno spesso e stratificato strato rigido di peptidoglicano
- I batteri Gram-negativi hanno uno strato più sottile di peptidoglicano e una membrana esterna

Il peptidoglicano, noto anche come mureina, è un polimero costituito da carboidrati e amminoacidi formante una specie di rete esternamente alla membrana plasmatica dei batteri (parete cellulare).

## VIRUS

- Entità biologiche subcellulari
- Parassiti endocellulari obbligati
- Possiedono un solo tipo di acido nucleico (DNA o RNA)
- Hanno dimensioni piccolissime (sono filtrabili)
- Possiedono un involucro proteico (capside) e, a volte, un involucro lipoproteico (pericapsideo peplos)
- Presentano in superficie strutture proteiche (antirecettori) che si attaccano a specifici recettori della cellula bersaglio

## SPORE

- La spora è una struttura di resistenza, endocellulare e metabolicamente inerte (quiescente)
- Avvio nella fase stazionaria di crescita, indotta da condizioni ambientali "sfavorevoli" al metabolismo batterico (essiccamento, cambiamento del pH, variazione delle concentrazioni O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>)
- Prodotta da batteri sporigeni (Gram-positivi) di interesse medico: aerobi (*Bacillus anthracis*, *B. cereus*) e anaerobi (*Clostridium botulinum*, *C. tetani*)
- Spore di clostridi rimangono vitali fino a 500 anni
- Spore di actinomiceti (micobatteri) sono state scoperte nel fango risalenti a 7500 anni fa
- Particolare importanza delle spore in ambito:
  - o Medico: resistenza a disinfettanti e calore, contaminazione di ferite e materiali chirurgici
  - o Industriale: preparazione di conserve alimentari
  - o Sociale: impiego di spore di *B. anthracis* per scopi bioterroristici
  - o Laboratoristico: spore di *B. stearothermophilus* usate per la validazione (controllo qualità) dell'autoclave

### 3. INTERVENTI SU VIE DI TRASMISSIONE

#### **RIDUZIONE/ELIMINAZIONE DELLA CARICA MICROBICA**

- DISINFESTAZIONE → procedura che porta all'eliminazione dei microrganismi patogeni (non delle spore) presenti o presumibilmente presenti su superfici, substrati inerti o nell'ambiente
- STERILIZZAZIONE → procedure atte alla distruzione di ogni forma vivente (microrganismi patogeni e saprofiti), comprese le spore. Ampio impiego in campo medico chirurgico e alimentare
- DISINFESTAZIONE → eliminazione dei vettori
- ANTISEPSI → procedimento per arrestare la crescita di germi su tessuti viventi. Agenti chimici (antisettici) applicati su cute
- ASEPSI → insieme di procedure atte al mantenimento della sterilità (i.e. evitare introduzione di microrganismi in ambiente sterile)
- GERMICIDA → agente chimico che distrugge microrganismi patogeni, non è attivo sulle spore batteriche
- BATTERICIDA → agente chimico attivo solo su forme vegetative batteriche che vengono distrutte
- BATERIOSTATICO → inibitore della moltiplicazione batterica
- FUNGICIDA → agente che distrugge i miceti e le loro spore
- VIRUCIDA → agente che distrugge i virus
- SPORICIDA → distrugge le spore batteriche (sterilizzazione)
- DECONTAMINAZIONE: procedura che permette di eliminare o inibire i microrganismi presenti su superfici o substrati inerti per ridurne la quantità a livelli di sicurezza. Azione batteriostatica = effetto solo temporaneo
- PULIZIA E DETERSIONE □ è una decontaminazione di tipo meccanico che si attua con l'obiettivo di rimuovere sia i microrganismi (riducendone la concentrazione), sia il materiale organico e inorganico presente su oggetti o superfici che potrebbero fungere da substrato per la crescita microbica. Si effettua mediante utilizzo di mezzi fisici (scrubbing-strofinamento o flusso turbolento) associati a mezzi chimici (distacco del materiale per abbassamento della tensione superficiale, favorendone l'asportazione)

Alcuni materiali organici (pus, sangue, saliva, urine, feci) possono proteggere i microrganismi in essi contenuti dall'azione del disinfettante.

È necessario ridurre il numero di microrganismi presenti su un articolo riutilizzabile, ciò influenza i tempi di sterilizzazione e di disinfezione.

Utile per la salvaguardia della salute dell'operatore che pratica la disinfezione.

## DECONTAMINAZIONE

Scopo: rimozione immediata di residui organici da vari dispositivi con conseguente abbattimento della carica microbica

- Garantire una maggiore efficacia della disinfezione
- Proteggere gli operatori dall'esposizione a patogeni durante il processo di pulizia

Viene effettuata mediante immersioni dello strumentario ospedaliero in soluzioni chimiche appropriate o mediante lavaggio ad alte temperature (93°C x 10 minuti) da effettuare in termodisinfettori.

La decontaminazione degli strumenti si può effettuare con l'immersione completa (per i presidi che lo consentono) in soluzione disinfettante di riconosciuta efficacia nei confronti dell'HIV (ipoclorito di sodio 0,1-0,5%; ipoclorito di calcio 0,5%; dicloroisocianurato 0,5%; cloramina 0,5-2%; glutaraldeide 2%; polivinilpirrolidone iodio 2,5%; perossido di idrogeno 6%).

Gli strumenti vengono poi risciacquati.

## DISINFEZIONE

I microrganismi patogeni hanno diversa capacità di persistenza e moltiplicazione nell'ambiente esterno:

- Alcuni sono sensibili all'azione dei disinfettanti naturali (UV solare, temperatura, pH, essiccamento)
- Altri sopravvivono per tempi più o meno lunghi al di fuori dell'ospite nell'ambiente esterno: disinfezione

I microrganismi hanno un certo grado di resistenza intrinseca nei confronti delle diverse sostanze. In relazione all'attività esercitata nei confronti delle diverse specie microbiche i disinfettanti possono essere classificati in:

- I. **DISINFETTANTI DI ALTO LIVELLO DI ATTIVITA'** (eliminazione di tutti i mo e di parte delle spore batteriche)
  - o GLUTARALDEIDE al 2% per 20 minuti
  - o PEROSSIDO DI H al 6% + 0.85% AC. FOSFORICO (ferri chirurgici, ferite)
  - o AC. PARACETICO all'1%
- II. **DISINFETTANTI DI LIVELLO INTERMEDIO DI ATTIVITA'** (distruzione di tutti i batteri compreso M. tuberculosis, di maggior parte dei virus e miceti)
  - o ALCOLI al 70% (termometri, tappi, superfici) → etilico e isopropilico
  - o CLORODERIVATI per 30 minuti → ipoclorito di sodio e cloramina
  - o IODOFORI → iodopovidone
- III. **DISINFETTANTI DI BASSO LIVELLO DI ATTIVITA'** (eliminazione di batteri ma non quelli acido-alcol resistenti, dei virus con envelope lipoproteico (HIV, HBV, HCV, CMV) e alcuni miceti)
  - o SALI D'AMMONIO QUATERNARI
  - o CLOREXIDINA

La disinfezione può essere attuata con:

1. AGENTI FISICI (calore, raggi UV)
2. AGENTI CHIMICI (disinfettanti)
  - o Ossidanti diretti (acqua ossigenata)
  - o Alogeni: cloro e iodio
  - o Alcoli: etilico e isopropilico
  - o Aldeidi: formica e glutarica
  - o Fenoli
  - o Saponi

- Detergenti sintetici
- Clorexidina

### DISINFEZIONE CON AGENTI CHIMICI

Nella scelta è necessario considerare alcuni fattori che ne influenzano l'attività biocida:

1. Caratteristiche del prodotto (natura chimica, spettro di attività) e modalità di impiego (concentrazione d'uso, tempo di contatto)
2. Caratteristiche del m.o. da distruggere sia in termini di quantità (carica microbica) sia di qualità (caratteristiche del m.o.)
3. Condizioni ambientali (pH, temperatura, presenza di materiale organico)
4. Natura del substrato (superfici fessurate o irregolari)
5. EFFICACIA VARIABILE

Principali requisiti dei disinfettanti: basso costo, stabilità, assenza di tossicità acuta/cronica, semplicità di applicazione, attività in presenza di materiale organico, rapidità di azione, attività biocida ma no resistenze e ampio spettro d'azione.

L'impiego di disinfettanti chimici può comportare un rischio per la sicurezza e salute degli utilizzatori:

- Le informazioni devono essere sempre presenti sull'etichetta
- La scheda informativa di sicurezza (SDS) deve sempre accompagnare i prodotti

REGOLAMENTO 1907/2006/CE (REACH)

REGOLAMENTO 1272/2008/CE (CLP)

- OSSIDANTI → acqua ossigenata o perossido di idrogeno e acido paracetico (potente allo 0.2-0.3% su virus, batteri e miceti). Sono ossidanti (liberano radicali idrossilici -OH) e denaturano DNA, proteine, enzimi e lipidi
- ALOGENI
  - CLORO: è usato sotto forma gassosa o di composti inorganici (biossido di cloro, ipoclorito di Ca, Na o K) e organici (cloramine). Attività antibatterica ed antivirale come ac. Ipocloroso (HOCl), ac. cloridrico (HCl) in soluzione acquosa e NaClO (Ipoclorito di Na: Varechina, Candeggina)
  - IODIO: usato in soluzione alcolica (tintura di iodio) per la disinfezione della cute. Si preferiscono usare gli iodofori, anche per la disinfezione degli strumenti, superfici e ambienti (mediante atomizzatori)
- IODOFORI → gli iodofori hanno sostituito le più vecchie soluzioni di iodio in alcol (tintura di iodio). Gli iodofori derivano dall'unione dello iodio (2-5%) con tensioattivi non ionici che rilasciano gradualmente lo iodio, riducendo gli effetti indesiderati: irritazione, colorazione, corrosione. Non sono istiolesivi. A livello ospedaliero vengono impiegati nel trattamento antisettico della cute integra e lesa, delle mucose e nella disinfezione di strumenti ed oggetti medico-chirurgici
- ALCOLI
  - ALCOL ETILICO E ISOPROPILICO: attività battericida e virucida mediante denaturazione delle proteine e della membrana cellulare o virale. Sono normalmente diluiti al 70% per la disinfezione di cure e materiale vario. Potenziano l'attività di altre molecole: iodio
- ALDEIDI
  - ALDEIDE FORMICA: viene usata allo stato gassoso a partire dalla formalina (soluzione acquosa di formaldeide al 40%) mediante aerosolizzatori per la disinfezione di ambienti o oggetti delicati. Per la disinfezione di superfici, oggetti, pavimenti è usata in soluzione saponosa (lisoformio). Attiva anche sulle spore.

N.B.: per la tossicità e la cancerogenicità il suo uso è regolamentato dal Ministero della Sanità (circolare 57/83)

- GLUTARALDEIDE: è un liquido limpido, incolore, odore pungente, solubile in acqua ed alcol. È dotato di azione sporicida.

Non altera i substrati. È stabile in ambiente acido, ma esercita la sua attività disinfettante in ambiente basico. Si usa al 2% previa alcalinizzazione con bicarbonato di Na allo 0.3% (pH 7.5-8.5).

La soluzione alcalina si degrada in 14 giorni.

Uccide le forme vegetative in 30-60 minuti. La sterilizzazione completa è garantita dopo 10-12 ore. ATTENZIONE: è allergizzante ed irritante.

È indicata per la sterilizzazione del materiale termolabile. Presenta le seguenti caratteristiche: largo spettro di attività (alto livello), attività in presenza di sostanza organica, non corrosivo, odore pungente.

- FENOLI → (fenolo, acido fenico puro, cresolo, acidi cresilici) attività disinfettante scarsa sui virus. Possono trovarsi associati ad altri composti come ad esempio nell'Esaclorofene (attività disinfettante maggiore sugli stafilococchi patogeni)
- SAPONI → miscele degli acidi oleico, palmitico, stearico trattati con idrato sodico (saponi duri) o con idrato di potassio (saponi densi) con l'aggiunta di formaldeide o fenoli per esplicare meglio l'azione disinfettante.  
Esempio: sapone all'esaclorofene (decontaminazione pre-operatoria della pelle)
- DETERGENTI SINTETICI
  - NON IONICI o ANIONICI: scarso potere disinfettante ma alto potere schiumogeno emulsionante e detersivo
  - CATIONICI: composti dell'ammonio quaternario. Basso potere disinfettante
  - ANFOTERI: a base di aa, detergenti ad uso domestico

### DISINFEZIONE CON AGENTI FISICI

- CALORE UMIDO
  - Vapore saturo sotto pressione a temperature più basse e per tempi inferiore a quelli necessari per la sterilizzazione
  - Bollitura a 70° per 30 minuti
  - Ebollizione (100°) per 5-10 minuti
  - Pastorizzazione (65° per 30 minuti, 72° per 15 minuti, 85° per 5 minuti)
- RAGGI UV → utilizzati per substrati che non possono essere trattati in modo convenzionale (vaccini). Metodo economico e veloce ed è utilizzato per disinfezione acque destinate a piscine (riduce utilizzo cloro)

### MODALITA' DI DISINFEZIONE

- DISINFEZIONE CONTINUA → effettuata in modo sistematico su tutti i materiali biologici e oggetti di un paziente infetto (durante il decorso della malattia)
- DISINFEZIONE TERMINALE → effettuata, al termine della malattia, in un ambiente in cui ha soggiornato un paziente con malattia infettiva contagiosa
- DISINFEZIONE ESTEMPORANEA → si attua ogni volta si sia verificato un caso di malattia contagiosa in un ambiente aperto al pubblico (scarlattina, meningite)
- DISINFEZIONE PERIODICA → si pratica ad intervalli di tempo regolari in locali nei quali è probabile la circolazione di germi (caserme, centri accoglienza), viene effettuata con particolare attenzione sulle parti fisse dell'ambiente (pareti, pavimenti) e mobili (arredi, apparecchiature)

### STERILIZZAZIONE

Il livello di sicurezza di sterilità deve corrispondere alla probabilità  $< 1/1000000$  (SAL 10-6) di trovare un microrganismo vivo all'interno di un lotto di sterilizzazione.

(SAL = Sterility Assurance Level)

La sterilizzazione può essere fisica o chimica.

I mezzi fisici garantiscono maggiore sicurezza e minor costo. I mezzi chimici, detti "sterilanti", possono alterare la struttura dei materiali da trattare e lasciano residui tossici, solitamente irritanti.

- CHE COSA?  
Presidi medico-chirurgici, farmaci iniettabili, alimenti, strumenti e substrati di laboratorio
- COME?  
Mezzi fisici (calore secco, calore umido, raggi UV e gamma), mezzi chimici (ossido etilene e glutaraldeide) e mezzi chimico-fisici (gas-plasma)
- SCELTA DEL METODO
  - o Destinazione d'uso del materiale
  - o Livello di rischio infettivo
  - o Caratteristiche e natura del materiale
  - o Tipologia paziente ed ambiente di utilizzo

### CLASSIFICAZIONE GRUPPI DI RISCHIO DI PRESIDI MEDICO-CHIRURGICI

- I. MATERIALI CRITICI  
Strumenti ed oggetti il cui impiego comporta un diretto contatto con compartimenti sterili dell'organismo (torrente circolatorio) la cui contaminazione può comportare infezione e sepsi: è richiesta la sterilizzazione
- II. MATERIALI SEMICRITICI  
Oggetti che entrano nell'organismo attraverso vie naturali venendo in contatto con mucose integre (endoscopi): è richiesta una disinfezione di alto livello
- III. MATERIALI NON CRITICI  
Oggetti che non superano l'integrità cutanea del paziente (basso rischio di contagio): è richiesto un lavaggio accurato

MATERIALE	LIVELLO DI RISCHIO	TRATTAMENTO RICHIESTO
Bisturi. Aghi, strumenti chirurgici, cateteri	CRITICO (contatto con sangue e/o tessuti sterili) È necessaria la sterilità	Sterilizzazione: calore (umido o secco), raggi gamma, EtO
Endoscopi, laringoscopi, tubi endotracheali	SEMI-CRITICO (contatto con mucose o pelle non integre) Sterilizzazione o disinfezione alta	Disinfettanti sporicidi: glutaraldeide 2%, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 6%, acido paracetico 1%
Termometri (uso orale o rettale)	SEMI-CRITICO (contatto con mucose o pelle non-integra)	Disinfettanti tuberculocidi: Cl (1000 ppm), fenoli, iodofori
Stetoscopi, sfigmomanometri, lacci emostatici, lenzuola, mobilio	NON-CRITICO (contatto con la pelle integra) Disinfezione medio-basso, pulizia con acqua calda e detergente	Disinfettanti di medio e basso livello: alcol etilico (70%), isopropilico (90%), cloro (100 ppm), sali di ammonio quaternario

### CALORE

Agisce alterando le strutture vitali dei microrganismi:

- CALORE UMIDO → coagulazione di proteine enzimatiche e strutturali (vapore saturo sotto pressione)
- CALORE SECCO → ossidazione dei componenti essenziali del microbo (incenerimento. Flambaggio, aria calda, raggi infrarossi)

I fattori che influiscono sull'attività del calore sono:

1. Tipo di microrganismo
2. Tempo e temperature dell'intero ciclo di sterilizzazione (correlazione inversa)

3. Numero di microbi/spore presenti (importanza della decontaminazione e pulizia preliminare)

Le specie microbiche presentano una diversa sensibilità al calore: TEMPO DI MORTE TERMICA

→ TEMPO E TEMPERATURA SONO INVERSAMENTE CORRELATI TRA LORO!!!

### **CALORE SECCO: MODI DI IMPIEGO**

- **INCENERIMENTO:** distribuzione completa di materiale di medicazione o di laboratorio o di carcasse di animali morti per alcune malattie infettive (carbonchio)  
Efficacia ottima.
- **FLAMBAGGIO:** per strumenti metallici, imboccature di provette.  
Si pratica in laboratorio ed ha un'efficacia ottima.
- **ARIA CALDA:** stufa a secco (Pasteur), con scelta di temperatura e tempi di esposizione in base al tipo di materiale.  
In genere:
  - o 160° per 1h o 180° per 30m per oggetti di vetro o metallo
  - o 160° per 2h o 180° per 1h per polveri, oli e grassiDa non eseguire su materiali in gomma, plastica, tessuti.  
Distrugge anche le spore batteriche e ha un'efficacia ottima.
- **RAGGI INFRAROSSI:** in apposita stufa. Tempo di penetrazione del calore è più rapido rispetto all'aria calda, quindi cicli di sterilizzazione sono più brevi.  
Efficacia ottima.

### **STERILIZZAZIONE CON STUFA A SECCO**

- **METODO:** calore secco
- **CONDIZIONI:** T = 160 – 180° e t = 1h-(2h)-30min → dipende dal materiale
- **INDICAZIONI:** per prodotti non autoclavabili, vetro, metallo, olii, cere, polveri, aghi (tra gli strumenti deve circolare aria)
- **VANTAGGI:** grande capacità, basso costo, unico mezzo per olii e polveri, non ossida i metalli, penetra nei contenitori di vetro e metallo chiusi
- **SVANTAGGI:** ciclo lungo, non utilizzabile per tessuti e metalli termosensibili, deteriora le saldature

### **CALORE UMIDO: VAPORE SOTTO PRESSIONE (AUTOCLAVE)**

- Alla pressione di 1 atm (oltre alla normale pressione atmosferica) e con il vapore acqueo che raggiunge la temperatura di 121° le spore batteriche vengono distrutte in poco tempo
- Tempi e temperature di trattamento:
  - o 30 min a 121° (1 atm): sterilizzazione
  - o 7 min a 134° (2 atm): sterilizzazione spinta
- Usato per sterilizzare oggetti in gomma, garze, vetreria, strumenti chirurgici metallici, terreni di coltura per microbiologia
- La rapidità d'azione del vapore dipende dal notevole calore latente dell'acqua: oggetti freddi sono rapidamente riscaldati per condensazione del vapore sulla loro superficie.
- Il vapore acqueo è un ottimo conduttore di calore con efficacia ottima ed è infatti la tecnica di sterilizzazione più usata

### **STERILIZZAZIONE CON AUTOCLAVE**

Le fasi sono:

1. Raccolta
2. Decontaminazione termica/chimica
3. Detersione/pulizia
4. Asciugatura

5. Confezionamento
6. Trasporto
7. Sterilizzazione
8. Controllo dell'avvenuto ciclo di sterilizzazione
9. Valutazione parametri fisici, test di Bowie Dick

### TEST DI BOWIE E DICK

Alla base del test c'è l'uso di un indicatore di carta speciale che ha la caratteristica di virare, cioè di cambiare colore, se esposta a una certa pressione di vapore acqueo saturo. La cartina viene posta all'interno di un contenitore chiuso e posto al centro dell'apparecchio e viene quindi iniziata la procedura di sterilizzazione. La conferma del corretto funzionamento si ha se al termine del processo la cartina è totalmente e uniformemente virata. In caso contrario significa che la sterilizzazione di materiali aventi cavità o vuoti vuoti non è ottimale.

### INDICATORE BIOLOGICO DI STERILIZZAZIONE

La fiala contiene spore di *Bacillus stearothermophilus* e terreno di coltura.

Viene posta all'interno dell'autoclave e poi, al termine del ciclo di sterilizzazione, viene incubata a 55° per 48 ore.

L'assenza di variazioni di torbidità e colore (dal rosso al giallo) dimostra l'efficacia del processo di sterilizzazione.

### CALORE SECCO E CALORE UMIDO: QUALE SCEGLIERE?

- CALORE UMIDO (VAPORE SOTTO PRESSIONE): agente sterilizzante più efficace del calore secco perché:
  - a. Le proteine dei microbi sono più stabili allo stato secco
  - b. La conduttività termica dell'acqua e del vapore è più elevata di quella dell'aria calda e quindi il processo di sterilizzazione avviene più rapidamente
- CALORE SECCO (ARIA CALDA)
 

si ricorre ad esso quando non è possibile impiegare il calore umido (danneggiamento dei materiali, impenetrabilità al vapore) ma necessità di tempi di esposizione più lunghi e temperature più elevate rispetto al calore umido.

Il vantaggio è che non è corrosivo, non consuma le superfici di vetro smerigliato e riesce a penetrare in qualsiasi tipo di materiale.

### RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE (RAGGI UV)

- Azione germicida elevata perché provocano rotture e mutazione negli acidi nucleici (lampade al vapore di mercurio da sostituire dopo 100 ore)
- Utili per la potabilizzazione dell'acqua e la sterilizzazione dell'aria in ambienti confinati come sale operatorie, cappe, superfici di lavoro
- Attenzione: danni per esposizione diretta a cute, mucose e occhi
- Efficacia buona ma limitata alle superfici esposte (raggi non penetranti)

### RADAZIONI IONIZZANTI (RAGGI GAMMA)

- Sono prodotte da Cobalto 60 o Cesio 137 e determinano rotture e mutazioni negli acidi nucleici
- Utilizzati per la sterilizzazione di fili di sutura e materiali plastici ed alimentari
- Efficacia ottima (raggi molto penetranti) ma di costo elevato

### STERILIZZAZIONE CHIMICA: OSSIDO DI ETILENE

- È un gas molto attivo (blocco delle attività enzimatiche) contro tutti i microrganismi, comprese le spore batteriche. Incolore, infiammabile

- Concentrazione comunemente usata: 500-1000 mg/l per 3-6 h alla temperatura di 30-60°C. Il processo di sterilizzazione avviene all'interno di speciali autoclavi
- Utilizzabile per la sterilizzazione di strumenti/oggetti che non possono essere autoclavati in modo classico (endoscopi, cateteri, sonde, tubi endotracheali...) perché non tollerano ad esempio temperature >60 °C
- Efficacia ottima (alta capacità di penetrazione)

#### ATTENZIONE:

- Forma con l'aria una miscela esplosiva
- È fortemente irritante neurotossico, emolitico. È classificata come sostanza con "sufficiente evidenza" di cancerogenità per l'animale e limitata per l'uomo dell'International Agency for Research on Cancer
- I materiali non metallici che assorbono gas possono essere usati solo dopo 15 giorni se esposti ad areazione spontanea a temperatura ambiente. I tempi di decontaminazione possono ridursi a 1 giorno utilizzando opportune camere ed aerazione forzata

#### STERILIZZAZIONE CON GAS PLASMA

- È un sistema di sterilizzazione combinato chimico-fisico a freddo. Adatta per gli strumenti sensibili al calore. Di solito la sterilizzazione si ottiene a 45-50 °C per 75'.
- Si utilizza Perossido di Idrogeno al 58% sotto forma di vapore
- Viene applicata una radiofrequenza di 13,56 Mhz (campo magnetico)
- Si ha una produzione di radicali liberi capaci di interagire con le membrane delle cellule, gli enzimi e gli acidi nucleici dei microrganismi
- Nessun residuo tossico rimane nei materiali trattati
- Gli oggetti da sterilizzare sono confezionati in carte "speciali" (Taiveck), con l'indicatore chimico di processo
- PROCEDURA: la camera viene chiusa e si crea il vuoto; viene iniettata e vaporizzata una soluzione acquosa di perossido di idrogeno; viene generato il "gas plasma" utilizzando l'energia di frequenze radio (RF)
- Si usa per sterilizzare in modo sicuro lo strumentario medico-chirurgico, invece che con ossido di etilene
- Non è indicato per la sterilizzazione di materiali che svolgono azione assorbente nei confronti del perossido di idrogeno quali: teleria, altri materiali cellulosici, polveri e liquidi.
- Costi elevati

#### STERILIZZAZIONE CON MEZZI FISICI: AUTOCLAVE

- METODO: vapore fluente sotto pressione
- CONDIZIONI: T = 121°C a 1 atm; 134°C a 2 atm t = 30' e 7' rispettivamente
- INDICAZIONI: qualsiasi materiale può essere potenzialmente sottoposto a tale procedura, sigillare il materiale, utilizzare controlli biologici
- VANTAGGI: affidabilità, velocità, efficienza. Ampia scelta di materiali sterilizzabili, di prodotti per il confezionamento, di sistemi di controllo fisici, chimici e biologici
- SVANTAGGI: non utilizzabile per oli, polveri e materiali termolabili. Riduce l'efficienza degli strumenti taglienti

#### DISINFESTAZIONE

La disinfestazione prevede un insieme di procedure dei vettori di trasmissione e dei serbatoi animali di agenti patogeni

- Disinfestanti integrali
- Insetticidi (chimici, meccanici, fisici, biologi)
- Rodenticidi

La DISINFESTAZIONE INTEGRALE ha azione letale sia per gli insetti sia per i roditori e ha un'elevata tossicità anche per l'uomo.

Gli INSETTICIDI sono mezzi chimici e hanno un impiego diffuso ma possono provocare danni all'ecosistema.

Possono essere anche mezzi meccanici (zanzariere, sistema di chiusura a contrappeso per tombini), mezzi fisici (temperature non idonee alla sopravvivenza, ultrasuoni, UV, trappole a ferormoni) e mezzi biologici (batteri/virus che agiscono sulle forme larvali degli insetti).

## **INTERVENTI SU VIE DI TRASMISSIONE:**

### **BONIFICA DELL'AMBIENTE**

Interventi su fattori ambientali che favoriscono la diffusione di microrganismi

- Potabilizzazione delle acque
- Raccolta e trattamento dei liquami urbani
- Raccolta e trattamento dei rifiuti
- Bonifica dell'ambiente urbano, di vita e di lavoro

### **EDUCAZIONE SANITARIA**

- Abbandono di comportamenti negativi
- Acquisizione di comportamenti positivi

Allo scopo, occorre:

- Fornire informazioni sulle modalità di trasmissione e sulle modalità per evitare di infettarsi
- Fare in modo che comportamenti validi diventino abituali
- Nella scuola, educare alla scelta di stili di vita atti ad eliminare comportamenti a rischio

L'obiettivo è quello di scoraggiare comportamenti individuali che possono esporre a rischio di infezione:

- rapporti sessuali non protetti che espongono il soggetto ad un elevato rischio di malattie sessualmente trasmesse, come l'AIDS e la sifilide
- consumo di alimenti crudi e non sottoposti ad adeguati controlli sanitari (ad esempio il consumo di frutti di mare crudi è associato all'epatite virale di tipo A)
- scarso rispetto di norme igieniche personali che favorisce l'insorgenza di malattie a trasmissione fecale-orale (ad esempio molte forme di gastroenteriti)

Gli obiettivi specifici della prevenzione primaria delle m.i. possono essere conseguiti con:

- **METODI DIRETTI**
  - o Attività volte a contenere la diffusione degli agenti patogeni individuati a livello di singoli soggetti o di popolazione
  - o Interventi di inattivazione/eliminazione dei microrganismi patogeni
  - o Interventi volti ad aumentare le difese del soggetto recettivo
- **METODI INDIRETTI:**
  - o Finalizzati a implementare le condizioni di salute individuali e collettive indirizzati al risanamento e miglioramento degli ambienti di vita e di lavoro (igiene degli alimenti, bonifica ambientale)

## **PREVENZIONE PRIMARIA MALATTIE INFETTIVE: INTERVENTI SU SOGGETTO SUSCETTIBILE**

**CHEMIOPROFILASSI** → somministrazione di chemioterapici/antibiotici per prevenire lo sviluppo di malattie infettive

- **CHEMIOPROFILASSI PRIMARIA** → persone recentemente esposte a rischio di contagio con lo scopo di evitare che si instauri l'infezione  
Esempio: meflochina/cloroquina vs malaria, rifampicina vs meningite meningococcica
- **CHEMIOPROFILASSI SECONDARIA** → viene attuata in un individuo con processo infettivo già in atto prima che la malattia si manifesti  
Esempio: isoniazide vs TB

**IMMUNOPROFILASSI PASSIVA** → somministrazione di immunoglobuline umane (IG) o di sieri immuni di animali (sieri eterologhi)

**IMMUNOPROFILASSI ATTIVA** → somministrazione di vaccini

**IMMUNOPROFILASSI PASSIVO-ATTIVA** → somministrazione simultanea di immunoglobuline e vaccino (rabbia, HBV nei neonati da madre portatrice cronica HbsAg+)

### **IMMUNOPROFILASSI PASSIVA**

- Intervento post-esposizione
- Massimo della concentrazione di ab in circolo entro 2-4 giorni
- Durata della protezione: breve, da 4-6 settimane per le Ig (immunoglobuline umane) e 2 settimane per sieri eterologhi (sieri iperimmuni animali)

### **SIERI IPERIMMUNI ANIMALI (SIERI ETEROLOGHI)**

- Ottenuti da animali (bovini o equini inoculati con Ag e poi salassati)
- Elevato rischio di reazione allergiche
- Utilizzo raro (botulismo)
- Somministrazione per via i.m., più raramente (emergenza) via endovenosa

**ANTIOFIDICO** → preparazione sterile contenente globuline antitossiche in grado di neutralizzare il veleno di una o più specie di vipere

**ANTIBOTULINICO** → preparazione sterile contenente globuline antitossiche specifiche che hanno il potere di neutralizzare le tossine prodotte dal *Clostridium botulinum* di tipo A, B e E

**ANTIDIFTERICO** → si ricava per frazionamento dal siero di cavalli o di altri mammiferi immunizzati contro le tossine di *Corynebacterium diphtheriae*

**ANTIRABICO** → impiegato per conferire una temporanea immunità passiva contro la rabbia, anche se attualmente gli sono preferite le immunoglobuline rabiche

**ANTIGANGRENOSO** → siero contro la gangrena gassosa da *Clostridium perfringens* ovvero preparazione sterile di globuline raffinate e concentrate, ottenute da siero o plasma di cavalli

**ANTITETANICO** → attualmente gli sono preferite le immunoglobuline antitetaniche

### **IMMUNOGLOBULINE UMANE (Ig)**

Sono preparati biologici ottenuti da plasma umano:

- Ig normali o standard → per soggetti con documentata carenza di ab
- Ig specifiche → ottenute da plasma di donatori convalescenti o vaccinati

Hanno un'elevata sicurezza.

Vengono somministrate per via i.m., più raramente per via endovenosa.

Esempio: Ig anti-epatite B, morbillo, parotite, pertosse, rabbia, rosolia, tetano, vericella

## PROFILASSI ATTIVA

VACCINOPROFILASSI → stimola il sistema immunitario a produrre una risposta immuno-specifica contro il microrganismo verso cui l'individuo è stato immunizzato.

- Intervento pre-esposizione
- Durata esposizione: prolungata e variabile a partire da 2-3 settimane dopo l'inoculazione

Che cos'è un vaccino?

Il vaccino è un preparato biologico in grado di indurre nell'ospite un'attiva risposta da parte del sistema immunitario con l'obiettivo di conferire protezione nei confronti del patogeno specifico. La caratteristica di un vaccino è quella di contenere ANTIGENI (ANTIBody GENerators), costituiti da proteine o polisaccaridi, capaci di determinare una risposta immunitaria specifica (di tipo umorale o cellulo-mediata).

Edward Jenner (1749-1823)

- 14 maggio 1796: inoculazione cutanea del fluido vescicolare di vaiolo vaccino (prima vaccinazione)
- 1 luglio 1796: inoculazione cutanea di materiale da un caso di vaiolo umano
- Dimostrazione di immunità al vaiolo umano acquisita con l'inoculazione di virus del vaiolo vaccino

Tipi di vaccini:

- Microrganismi vivi e attenuati
- Microrganismi inattivati
- Anatossine
- Frazioni di microrganismi
- Vaccini ingegnerizzati

## VACCINI VIVI E ATTENUATI

TIPO DI VACCINO: vaccini costituiti da virus o batteri vivi attenuati

CARATTERISTICHE: virus o batteri capaci di moltiplicarsi nell'organismo del vaccinato, ma incapaci di provocare manifestazioni cliniche di malattia

ESEMPI: anti-MRPV, anti-polio (sabin), anti-tubercolosi

- Passaggi seriali in condizioni di crescita sub-ottimali
- Risposta immunitaria solida e duratura
- Problemi di sicurezza

PRO

- Stimolano una potente risposta immunitaria sia cellulare sia umorale
- Generalmente conferiscono immunità a lungo termine

CONTRO

- Possibilità remota di reversione del microrganismo alla forma virulenta in grado di causare malattia
- Richiedono refrigerazione
- Difficile da creare per batteri
- Attenzione per somministrazione a immunodepressi

## VACCINI INATTIVATI

TIPO DI VACCINO: vaccini costituiti da virus o batteri uccisi

CARATTERISTICHE: virus o batteri inattivati con mezzi chimici o fisici rispettando l'integrità antigenica

ESEMPI: anti-epatite A e anti-polio (Salk)

- Usati quando non si ottiene attenuazione stabile
- Risposta immunitaria più debole
- Necessarie più inoculazioni

#### PRO

- Più stabili e sicuri dei vaccini vivi attenuati
- Facilmente stoccabili e trasportabili in forma liofilizzata

#### CONTRO

- Risposta immunitaria più debole rispetto vaccini vivi attenuati
- Richiedono diverse dosi o dosi booster per ottenere il livello ottimale di immunità

### **VACCINI AD ANATOSSINE**

TIPO DI VACCINI: vaccini costituiti da anatosine

CARATTERISTICHE: tossine ad elevato potere antigenico ma prive di potere patogeno. Si parla di anatosine

ESEMPLI: anti-difterico e anti-tetanico

Costituiti da esotossine batteriche trattate con formolo per un mese a 38-40°. In tal modo perdono la tossicità e mantengono integra la loro capacità antigenica (metodo Ramon)

### **VACCINI AD ANTIGENI PURIFICATI**

TIPO DI VACCINO: vaccini ad antigeni purificati

CARATTERISTICHE: antigeni purificati da virus o batteri inattivati

ESEMPLI: anti-tifico, anti-*hib*, anti-meningococco, anti-pneumococco, anti-influenzale, anti-epatite B

- Elevata sicurezza
- Risposta immunitaria più blanda rispetto ai vaccini interi
- Necessari adiuvanti (per potenziare immunogenicità)

I vaccini anti-influenzali possono essere:

- Vaccini split (particelle virali inattivate distrutte con detergenti)
- Vaccini a subunità (antigeni H e N purificati)

### **VACCINI DI NUOVA GENERAZIONE**

TIPO DI VACCINO: vaccini di nuova generazione

CARATTERISTICHE: virus o batteri mediante tecniche di manipolazione genetica

ESEMPLI: anti-papillomavirus, anti-rotavirus, anti-meningococco, anti-pneumococco, anti-influenzale, anti-epatite B

- Elevata sicurezza
- Necessari adiuvanti (per potenziare immunogenicità)

I plasmidi sono piccoli elementi genetici (DNA) extracromosomici presenti nei batteri e nei lieviti. Si duplicano indipendentemente. Hanno forma circolare e sono facili da trasferire in cellule riceventi. Una volta conosciuto il frammento di DNA e la sua sequenza per la proteina di interesse immunologico, si isola il frammento di DNA e lo si inserisce in un plasmide. Questo plasmide lo si introduce in un vettore di pressione. Alcuni accettano il gene e produrranno il ricombinante. Altri, la maggior parte, no. Mediante diversi sistemi di marcatura si potrà differenziare il vettore che esprime il nuovo gene da quello che non lo ha incorporato.

Il baculovirus è un virus degli insetti che si può replicare in linee cellulari stabili di insetto e il cui promotore di espressione è il gene della polihidrina.

Questo gene codifica approssimativamente il 60% delle proteine totali del baculovirus e può essere sostituito da geni estranei.

È stato possibile far esprimere diverse proteine per volta in forma simile ai virioni: "virus like particles VLP" o particelle che sembrano virus, creando un prodotto ad alta capacità immunogenica.

### **HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV)**

GARDASIL 9: oltre ad assicurare la copertura contro i ceppi 6, 11, 16 e 18, estende la protezione a 5 ulteriori forme di virus, anch'esse potenzialmente oncogene

Formulazione in una singola dose (0.5 mL):

- Proteina L1 tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 di HPV
- Eccipienti: sodio cloruro, L-istidina, polisorbato 80, sodio borato, acqua per preparazioni iniettabili

Il vaccino si costituisce di particelle purificate della proteina capsidica virale L1 ed è rivolto ai ragazzi di età compresa tra i 9 e 26 anni. I risultati epidemiologici in merito hanno rilevato un'efficacia di prevenzione fino ad oltre il 90% delle neoplasie HPV-correlate.

### **FORMULAZIONE DEI VACCINI**

Oltre agli antigeni, i vaccini contengono additivi, eccipienti, conservanti, stabilizzanti e adiuvanti. Possono essere liquidi o liofilizzati.

- ADIUVANTI
  - o Materiale che potenzia e dirige la risposta immunitaria
  - o Aumenta la durata della risposta immunitaria
  - o Non utilizzabili per vaccini vivi attenuati
  - o Possono aumentare le reazioni avverse

Gli adiuvanti approvati da FDA (food and drugs administration) sono: Al idrossido, Al solfato, Al fosfato, ASO4 (Sali Al + monofosforil lipide A per Cervarix), MF59 (emulsion acqua/squalene)

### **MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE**

La modalità di somministrazione è definita in modo da ottimizzare la risposta immunitaria.

1. Per inoculazione: intramuscolare, sottocutanea, intradermica
2. Per via orale (esempio: OPV)
3. Per via nasale (esempio: antinfluenzale)
4. Per via intradermica (esempio: antinfluenzale)

Il numero di somministrazione dipende dal tipo di vaccino:

- DOSE UNICA (vaccini vivi attenuati)
- PIU' DOSI a intervalli di tempo precisi per completare ciclo primario
- DOSE DI RICHIAMO (booster)

VACCINI ASSOCIATI → più vaccini somministrati nella stessa seduta (1 mese: DTP + pneumococco)

VACCINI COMBINATI → più vaccini nella stessa preparazione (trivalente → MPR)

### **CARATTERISTICHE DEL VACCINO IDEALE**

- Non deve produrre gli effetti patogeni del materiale di origine: INNOCUITA'
- Deve stimolare una risposta immunitaria simile a quella prodotta dall'infezione naturale e proteggere nei confronti della malattia: EFFICACIA

- Facilità di trasporto e conservazione
- Basso costo

### **EFFICACIA DEL VACCINO**

- EFFICACIA IMMUNIZZANTE (IMMUNOGENICITA') → capacità del vaccino di stimolare la produzione di ab specifici
- EFFICACIA PROTETTIVA → capacità del vaccino di conferire protezione duratura al soggetto vaccinato

Come misurare l'efficacia?

Con studi prospettici randomizzati in doppio cieco.

### **INNOCUITA' E SICUREZZA DEI VACCINI**

- Somministrazione su larga scala a persone sane (soprattutto bambini): necessità di elevati livelli di sicurezza
- Autorizzazioni per uso umano (trial)
- Criteri internazionali OMS e EMA
- Ciò nonostante, nessun vaccino è privo di eventi avversi
- ➔ Confrontando rischi della vaccinazione VS rischi della malattia, i vaccini sono la scelta più sicura

### **REAZIONI AVVERSE**

#### **REAZIONI LIEVI**

- Locali: dolenzia, gonfiore, arrossamento
- Generali: febbre, nausea, vomito, diarrea, cefalea

#### **REAZIONI GRAVI**

- Locali: edema esteso, ascessi
- Generali: febbre superiore 39°, convulsioni, pianto persistente del bambino
- Manifestazione allergiche: reazione orticarioidi → shock anafilattico
- Manifestazioni neurologiche

### **OPV e VAPP**

VAPP: vaccine associated paralytic poliomyelitis

Incidenza: 2-4 casi x 1000000 di dosi di OPV somministrate

OPV può causare paralisi (VAPP) nei bambini vaccinati o nei loro contatti stretti

LEGGE 210 del 25.02.1992 → prevede indennizzo da parte dello Stato a favore dei soggetti danneggiati da complicanze irreversibili a causa di vaccinazioni obbligatorie e raccomandate

### **CONTROINDICAZIONI**

#### **TEMPORANEE (tutti i vaccini)**

- Malattia acuta febbrile (> 38°)
- Malattie giudicate importanti

#### **TEMPORANEE/PERMANENTI (vaccini vivi attenuati)**

- Gravidanza
- Stati di immunodepressione: primitiva (immunodeficienza congenita), secondaria a patologia (linfomi, leucemia, AIDS), secondari a trattamenti farmacologici

#### **PERMANENTI (tutti i vaccini)**

- Allergie a costituenti del vaccino

## RIFIUTO DELLA VACCINAZIONE

1. Nell'era pre-vaccinazione il rapporto rischio-beneficio della malattia rispetto alla vaccinazione era chiaramente evidente. Poiché i programmi di immunizzazione sono riusciti a ridurre l'incidenza delle malattie, la loro percezione è diminuita nella popolazione
2. Ruolo crescente di gruppi anti-vaccinazione che si oppongono alle vaccinazioni per ragioni ideologiche o religiose e gruppi che si rivolgono alla medicina alternativa
3. Ruolo del web come strumento di (dis)informazione

## VACCINAZIONI NELLA POPOLAZIONE

Gli obiettivi dei programmi di vaccinazione:

1. CONTENIMENTO: riduzione incidenza della malattia infettiva (influenza)
2. ELIMINAZIONE: assenza di casi in una determinata area geografica (polio)
3. ERADICAZIONE: scomparsa agente infettivo (vaiolo)

## DEFINIZIONE DELLA STRATEGIA DI VACCINAZIONE

- POPOLAZIONE TARGET → popolazione a maggior incidenza di infezione/malattia che beneficerebbe maggiormente della vaccinazione
- TASSO DI COPERTURA VACCINALE → proporzione di popolazione target che deve essere vaccinata affinché la vaccinazione abbia impatto epidemiologico

## TASSO DI RIPRODUZIONE DI BASE (R0)

In epidemiologia il tasso netto di riproduzione di un'infezione (basic reproduction number), indicato con  $R_0$ , indica il numero di nuovi casi generati in media da un singolo caso durante il proprio periodo infettivo in una popolazione che altrimenti non sarebbe infetta.

Questa misura è utile per determinare la possibilità di propagazione di un'infezione in una popolazione.

## PROPORZIONE CRITICA DI IMMUNI IN RAPPORTO A R0

$$p_c = 1 - 1 / R_0$$

esempio:

se  $R_0 = 2$  è necessario raggiungere una copertura vaccinale del 50%

se  $R_0 = 10$  è necessario raggiungere una copertura vaccinale del 90%

## VACCINAZIONI NELLA POPOLAZIONE

Gli interventi di vaccinazione presentano il duplice obiettivo di proteggere dalla malattia infettiva l'individuo e la comunità.

La vaccinazione su larga scala riduce la circolazione dell'agente patogeno e la probabilità che un individuo sia esposto alla malattia infettiva → IMMUNITA' DI GREGGE

## OBBLIGATORIETA'

- Assicura elevati tassi di copertura con i minimi costi
- La vaccinazione è vissuta come pratica burocratica (si perdono le motivazioni)
- Si instaura il concetto che solo ciò che è obbligatorio è importante
- Favorisce la nascita di movimenti anti-vaccini

## NON OBBLIGATORIETA' (scelta libera e consapevole)

- Difficoltà di raggiungere livelli di copertura vaccinali soddisfacenti
- Necessità di incentivi
- Obbligatorietà mascherata (necessità di trovare un equilibrio individuale e doveri sociali: obbligo morale di proteggere la propria salute e non danneggiare quella degli altri)

DL 73, 7/6/2017 → “Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale” e della successive modifiche

Diventano obbligatorie le vaccinazioni per la frequenza scolastica di bambini e ragazzi di età compresa fra 0 e 16 anni a seconda della coorte di nascita, per proteggere dalle seguenti malattie: difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, Haemophilus influenzae tipo b, morbillo, parotite, rosolia e varicella.

- La mancata somministrazione dei vaccini obbligatori preclude l'iscrizione agli asili nido e scuole materne
- Per il mancato rispetto dell'obbligo da parte di bambini e ragazzi più grandi è prevista una multa da 100 a 500 euro

### **PNPV 2017-2019: PRIORITA'**

Mantenere lo stato di polio-free (2002: certificazione OMS)

- Perseguire gli obiettivi del Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia congenita e rafforzare le azioni per l'eliminazione
- Garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni, l'accesso ai servizi e la disponibilità dei vaccini
- Prevedere azioni per i gruppi di popolazione difficilmente raggiungibili e con bassa copertura vaccinale
- Elaborare un Piano di comunicazione istituzionale sulle vaccinazioni
- Garantire gli obiettivi specifici di copertura vaccinale per tutte le vaccinazioni inserite in Calendario

## DIFTERITE

- Malattia tossinfettiva acuta e contagiosa sostenuta dal *Corynebacterium diphtheriae*, GRAM+, asporigeno e forma bastoncellare
- Trasmissione aerea → l'uomo è riserva e fonte di infezione (malato o portatore)
- Periodo di incubazione: 1-7 giorni
- Batteri moltiplicano nella gola (faringe) dove si forma una membrana di colore grigiastro che può soffocare la persona dalla malattia
- La tossina difterica (inibisce la sintesi proteica cellulare), diffondendosi tramite la circolazione sanguigna, può causare paralisi muscolari, lesioni a carico del muscolo cardiaco con insufficienza cardiaca, lesioni renali, fino a provocare la morte della persona colpita
- Generalmente la malattia ha un decorso benigno e la gravità dipende dalla diffusione della tossina. Tre forme cliniche principali: angina difterica, laringite difterica (o croup difterico), rinite difterica
- La contagiosità dura 2-3 settimane in soggetti non trattati, 1 giorno se si somministra terapia antibiotica
- La letalità varia dal 3% al 23% in relazione alla forma clinica ed alla possibilità di trattamento. In molti casi, nei sopravvissuti, permangono danni permanenti a carico di cuore, reni, sistema nervoso
- La terapia consiste nella somministrazione immediata dell'antitossina difterica e di antibiotici (eritromicina o penicillina), isolamento per almeno due giorni

La vaccinazione contro la difterite è obbligatoria nel primo anno di vita

- Vaccino ad anatossina
- È solitamente combinato con i vaccini antitetanico (DT) e antipertossico acellulare (DTaP)
- Il ciclo di base del vaccino è costituito da tre dosi, da praticare al III, V e XII mese di vita del bambino
- Successivamente vengono eseguite due dosi di richiamo all'età di 6 e 14 anni
- A ciclo ultimato, la vaccinazione antidifterica conferisce una protezione pressochè totale
- Per conservare una buona immunità, si possono fare ulteriori richiami ogni dieci anni

Periodo 1880-1940: incidenza annua 20.000-30.000 casi con circa 1.500 decessi

1939: obbligo di vaccinare tutti i nuovi nati entro il 2° anno di vita

1963: si utilizza DT

1981: la vaccinazione DT viene anticipata al 1° anno di vita

1996: ultimo caso di difterite in Italia

2000: Copertura vaccinale >95%

La difterite però è presente in molte parti del mondo.

Una vasta epidemia di difterite è avvenuta nei Paesi dell'ex Unione Sovietica negli anni 90 con 157.000 casi riportati e 5000 morti

2015: Un bambino si è ammalato in Spagna (da trent'anni non c'erano casi nel Paese)

2016: bambina deceduta in Belgio

2016: epidemia in Venezuela. Secondo i dati aggiornati al 2018 i casi sospetti sono 1716 e quelli confermati 1086. I decessi sono stati 160 (letalità 14,7%).

2016: caso italiano, non di malattia conclamata, ma di nodulo difterico. Ovvero di un contatto con il batterio che però è stato sconfitto dal sistema immunitario del paziente.

## TETANO

- Il tetano è una grave malattia tossinfettiva causata dal batterio *Clostridium tetani* (GRAM+, anaerobico, sporigeno) che si trova nel suolo (le spore sopravvivono anni) o nell'intestino degli animali (bovini, equini, ovini)
- Non si trasmette da persona a persona
- L'infezione deriva da persona a persona
- L'infezione deriva spesso da una ferita in cui penetra la spora che a sua volta passa alla forma vegetativa in condizione di anaerobiosi
- Il periodo di incubazione è di circa 8 giorni (varia da 3 a 21 giorni)
- La tossina tetanica raggiunge attraverso il sangue e il sistema linfatico il sistema nervoso centrale, interferendo con il rilascio di neurotrasmettitori che regolano la muscolatura, causando contrazioni e spasmi diffusi (sintomo classico: riso sardonico)
- Gli spasmi possono interessare le corde vocali e i muscoli respiratori, tanto da mettere in seria difficoltà la respirazione (letalità del 50%)

**TETANO NEONATALE:** è una forma di tetano generalizzato che si verifica nei neonati. Colpisce bambini nati da madri non vaccinate, che non hanno quindi la protezione conferita nei primi mesi di vita dagli anticorpi materni.

Di solito, si verifica attraverso infezioni del moncone ombelicale non cicatrizzato, in particolare quando il cordone è tagliato con uno strumento non sterile.

Ha elevata letalità.

Il tetano neonatale è comune in alcuni Paesi in via di sviluppo e ha causato più di 257000 morti l'anno in tutto il mondo nel periodo 2000-2003.

- In Italia, prima dell'introduzione della vaccinazione di massa si contava annualmente circa 700 casi di tetano
- Dalla fine degli anni 60 in poi le infezioni sono andate gradualmente diminuendo (nel 2010 i casi segnalati sono stati circa 60, tutti non vaccinati o incompletamente vaccinati)
- Dato l'elevato numero di vaccinati, non si registra più alcun caso di tetano in persone al di sotto dei 20 anni di età

La vaccinazione contro il tetano è obbligatoria nel primo anno di vita → vaccino ad anatossina

1963: obbligo di vaccinazione per alcune categorie professionali (lavoratori agricoli, ecc) e sportivi iscritti al CONI

1968: vaccinazione obbligatoria per tutti i bambini nel 2° anno di vita in associazione a D

1981: DT nel 1° anno di vita - copertura vaccinale >95%

2016: 89 casi notificati da 26 paesi EU

In Italia: nel periodo 2001-2010 sono stati notificati 594 casi con un'incidenza annua media di 1 caso per milione di abitanti persone (persone mai vaccinate o vaccinate in modo non adeguato)

## PERTOSSE

- È una malattia infettiva causata dal batterio *Bordetella pertussis*, GRAM-, aerobico
- Trasmissione aerea
- Periodo di incubazione è di circa 10 giorni
- Altamente contagiosa, soprattutto nel periodo iniziale. L'uomo è l'unico serbatoio noto del batterio
- Colpisce prevalentemente bambini sotto i 5 anni → mortalità elevata
- È pericolosa nei bambini con meno di un anno perché può determinare complicanze gravi con danni invalidanti e permanenti:
  - o Polmonite 5 su 100

- Encefalopatia 1 su 1000
- Decesso 2 su 1000
- La pertosse è diffusa in tutto il mondo, ma decisamente contenuta nei Paesi in cui è stata introdotta la vaccinazione generalizzata nell'infanzia
- Nel mondo il batterio causa 20-40 milioni di casi di pertosse e circa 200000-400000 morti ogni anno, il 90% dei quali si verifica nei Paesi in via di sviluppo
- La malattia è caratterizzata da un'elevata mortalità soprattutto nei bambini per polmonite

La vaccinazione è obbligatoria con DL 73/2017.

Il vaccino acellulare (in cui non compare il batterio intero, ma solo qualche proteina batterica) ha sostituito il vaccino costituito da batteri inattivati con calore: migliore tolleranza. La vaccinazione è associata a quella antidifterica ed antitetanica (DTaP).

Viene fatta a 3, 5, 11 mesi di vita con richiami a 6 e 14 anni.

In Italia l'introduzione del vaccino contro la pertosse ha permesso di ridurre notevolmente i casi di malattia, dagli oltre 13000 casi all'anno all'inizio del 1990 alle poche centinaia di oggi.

### **POLIOMIELITE**

- Malattia causata da poliovirus (poliovirus 1, 2 e 3) appartenenti alla famiglia dei Picornaviridae, genere Enterovirus
- Trasmissione fecale orale e aerea (saliva)
- Periodo di incubazione: 3-35 giorni. Eliminazione per 7-10 giorni per via aerea e per 3-6 settimane per via fecale
- Elevata incidenza nei bambini (<5 anni)
- Infezione asintomatica nel 95% dei contagiati. Sintomi minori in circa 4% degli infetti (febbre, nausea, vomito...). Paralisi flaccida in circa 1% degli infetti (□ paralisi respiratoria e morte)
- La mortalità per la forma paralitica della poliomielite è generalmente del 2-5% per i bambini e del 15-30% per gli adulti

### **EPIDEMIOLOGIA:**

- Dal 1988 esiste un programma mondiale per l'eradicazione della malattia, già "eliminata" nella maggior parte del pianeta
- La regione delle Americhe (1994), quella del Pacifico Occidentale (2000), quella della Regione Europea (2002) e quella del Sud-Est Asiatico (2014) sono state dichiarate polio-free
- WPV 2 → dichiarato eradicato in settembre 2015
- WPV 3 → dichiarato eradicato in ottobre 2019
- Esistono ancora zone endemiche limitate (paesi in aree di guerra o con basse condizioni socio-economiche)

La polio rimane endemica in tre paesi: Afghanistan, Nigeria e Pakistan. Fino a quando la trasmissione del poliovirus non viene interrotta in questi paesi, tutti i paesi rimangono a rischio di importazione di poliomielite, in particolare i paesi vulnerabili con servizi di salute pubblica e immunizzazione deboli e collegamenti di viaggio o commerciali con i paesi endemici.

La vaccinazione è obbligatoria nel primo anno di vita:

- ➔ IPV: vaccino iniettabile inattivato (Salk) nei Paesi polio-free

Vaccini anti-polio:

- IPV: vaccino iniettabile inattivato (Salk) introdotto nel 1956 e poi reintrodotto nel 2000 (vaccinazione mista) e nel 2002 (vaccinazione con solo Salk)
- OPV: vaccino vivo attenuato orale (Salk) introdotto nel 1964 usato fino al 2002

## **EPATITE VIRALE DI TIPO B**

- Causata da virus dell'epatite B (HBV, famiglia Hepadnaviridae), a DNA e con envelope
- La trasmissione avviene attraverso il sangue (via parenterale, apparente o non apparente) per via sessuale e per via verticale da madre a figlio.
- Incubazione: 70-80 giorni. L'infezione da HBV è, nella maggior parte dei casi, asintomatica. L'1-3% della popolazione italiana è portatore cronico.
- La malattia presenta esordio insidioso con disturbi addominali, nausea, vomito e a volte con ittero accompagnato da febbre di lieve entità.
- Nell'adulto la malattia può cronicizzare in circa il 5-10% dei casi, mentre la probabilità di cronicizzazione nei neonati raggiunge il 90%.

La vaccinazione è obbligatoria nel primo anno di vita

- ➔ Vaccino a subunità prodotto con tecnologia DNA ricombinante

VACCINO ANTI-HBV: introdotta negli anni 80 con vaccini plasma-derivanti contenenti HbsAg

Svantaggi (scarso impatto epidemiologico):

- Costo elevato
- Limitata disponibilità di dosi
- Vaccinazione solo ai gruppi a rischio
- Metà anni 80: vaccino a subunità prodotto con la tecnica del DNA ricombinante

Vantaggi (elevato impatto epidemiologico):

- Costo contenuto
- Uso su larga scala
- Vaccinazione universale

È una vaccinazione obbligatoria (D.LGS 165, 27 maggio 1991)

- Tutti i nuovi nati (3 dosi – 3, 5 e 11 mesi)
- Dodicenni (3 dosi, 0, 1, 6 mesi) fino al 2003

Screening per HBsAg: donne nell'ultimo trimestre di gravidanza ➔ se HbsAg+, neonato trattato con HBIgG+ vaccino alla nascita + 3 dosi di vaccino (1, 2, 11 mesi)

Vaccinazione gratuita: tutti i soggetti a rischio (3 dosi – 0, 1, 6 mesi)

- ➔ Obiettivo per 2003: tutti i soggetti di età inferiore ai 24 anni protetti dall'infezione e controllo della malattia

## **MORBILLO**

- È una malattia infettiva causata da un virus ad RNA, famiglia paramyxoviridae, che si trasmette da persona a persona per via aerea.
- Periodo di incubazione: 8-12 giorni. Contagio: dal 7° giorno di incubazione al 5° giorno dopo la comparsa dell'esantema.
- Il morbillo inizia con febbre alta seguita da tosse, raffreddore e congiuntivite. Al calare della febbre compare una caratteristica eruzione (rossore) della pelle che a cominciare dal volto si estende a tutto il corpo.
- Risoluzione spontanea, generalmente 10-12 gg.
- Quadro più severo in bambini <5aa, adulti e immunocompromessi
- Le complicazioni più frequenti sono:
  - o Polmonite (1-6%) ➔ Responsabile del 60% delle morti ➔ Polmonite virale primaria o superinfezione batterica
  - o Encefalite acuta (1/1000) ➔ Più frequente negli adulti
  - o Panencefalite sclerosante subacuta o PESS (1/100000)
  - o Morte (1-3/1000 nei paesi industrializzati; 5-15% nei paesi poveri)

- Nel periodo dal 1 gennaio al 31 ottobre 2019 sono stati segnalati 1.605 casi di morbillo (M:F 1:1). L'età mediana dei casi è pari a 30 anni (range: 0 –89 anni).
- Lo stato vaccinale è noto per 1.476/1.605 casi; di questi, l'86,3% (n=1.274) era non-vaccinato al momento del contagio, l'8,5% aveva effettuato una sola dose, il 2,6% aveva ricevuto due dosi e il 2,6% non ricorda il numero di dosi.
- Sono stati segnalati 93 casi tra operatori sanitari (5,9% dei casi totali) di cui il 73% non vaccinato.

## PAROTITE

- È una malattia infettiva causata da un virus ad RNA (gruppo dei Paramyxovirus) caratterizzata da tumefazione delle ghiandole salivari. Si trasmette da persona a persona per via aerea
- Infezione asintomatica nel 30% dei casi. Nel 70%: febbre di scarsa entità, anoressia, astenia, cefalea, vomito, ingrossamento delle parotidi (durata 5-7 giorni)
- Incubazione di 14-18 giorni e contagiosità da 4-5 giorni prima dell'esordio clinico fino alla completa guarigione.
- Risoluzione spontanea, generalmente 10 gg. Quadro più severo nell'adulto
- Le complicazioni più frequenti sono:
  - o Orchite: 38% nei maschi in età post-puberale
  - o Pancreatite: 4%
  - o Coinvolgimento del SNC (meningite asettica ed encefalite): 4-6%(più frequente negli adulti)
  - o Possibili sequele permanenti: paralisi, convulsioni, paralisi dei nervi cranici, idrocefalo
  - o Sordità neuro-sensoriale: 1/20.000 (a volte bilaterale)
  - o Morte fetale (infezione in primo trimestre di gravidanza - non malformazioni)

In assenza di vaccinazione il 90% circa dei soggetti contrae l'infezione prima dell'età adulta (adulti > 20 anni: 80-90% possiede anticorpi neutralizzanti).

## ROSOLIA

- È una malattia infettiva causata da un virus ad RNA (Rubella virus) che si trasmette da persona a persona per via aerea
- Incubazione: 2-3 settimane. Contagio: diretto, 7 giorni prima e dopo la comparsa dell'esantema. 25-50% dei casi: infezione asintomatica
- Sintomi prodromici: malessere, tosse, linfadenopatia cervicale, esantema maculo-papulare (3-5 gg), febbre moderata
- Risoluzione spontanea
- Le complicazioni più frequenti sono:
  - o Artralgia o artrite: rara (bambini e donne adulte 33-50%)
  - o Porpora trombocitopenica: 1/3.000 casi
  - o Encefalite 1/5.000
  - o **ROSOLIA CONGENITA**  
Manifestazioni congenite: cardiopatia congenita, cataratta, sordità (triade di Gregg); microcefalia, ritardo mentale, meningoencefalite; glaucoma, microftalmia, retinopatia.  
Può essere presente un quadro settico: ittero, porpora trombocitopenica, epatosplenomegalia.  
Si può anche verificare morte fetale con aborto spontaneo.

- Dall'inizio del 2013 a ottobre 2019 sono stati segnalati 256 casi di rosolia
- Nel 2019, nove Regioni/P.A. (Piemonte, Lombardia, Bolzano, Emilia Romagna, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Sicilia) hanno segnato in totale 19 casi di rosolia, con un'età mediana di 27 anni (range di 2-66 anni)

Il VACCINO MPR+V è obbligatorio (DL 73/2017) nei primi anni di vita → vaccino vivo attenuato

Il calendario vaccinale prevede due dosi di vaccino MPR:

- La prima dose tra i 12 e 15 mesi di età
- La seconda a 5-6 anni di età

## **VARICELLA**

- È una malattia infettiva causata da un virus ad RNA (virus varicella-zoster, famiglia herpesviridae) che si trasmette da persona a persona per via aerea
- Sintomi: febbre, malessere generale, mal di testa, eruzioni cutanee
- Quadro più severo nell'adulto
- Le complicazioni più frequenti sono:
  - o Polmoniti secondarie (sovrainfezioni batteriche)
  - o Trombocitopenia
  - o Artriti
  - o Meningoencefalite
  - o Se contratta durante la gravidanza gravi complicanze per mamma/feto → Varicella neonatale grave: è spesso letale per il neonato se la mamma ha sviluppato l'infezione nel periodo compreso dai 5 giorni precedenti ai 2 giorni successivi al parto
  - o Mortalità 2 x100.000

Se l'infezione viene contratta all'inizio della gestazione (nei primi due trimestri) può trasmettersi al feto, causando la sindrome della varicella congenita (che si manifesta con cicatrici cutanee, difetti oculari, ipoplasia degli arti e alterazioni neurologiche). Più gravi sono le conseguenze se la madre manifesta la malattia da cinque giorni prima a due giorni dopo il parto, perché può verificarsi una forma grave di varicella del neonato, la cui letalità può arrivare fino al 30%.

La vaccinazione è obbligatoria (DL 73/2017) nei primi anni di vita → vaccino vivo attenuato

Il calendario vaccinale prevede due dosi di vaccino MPRV:

- La prima dose tra i 12 e i 15 mesi di età
- La seconda dose a 5-6 anni di età (almeno tre mesi dopo la prima dose)
- In associazione o in combinazione con vaccino MPR: MPR+V e MPRV (quadrivalente)

## **MENINGITI**

- Le meningiti sono processi infiammatori dell'aracnoide e della pia madre (leptomeningi) con interessamento del liquor.
- Quando anche il tessuto nervoso è interessato dal processo morboso si parla di meningo-encefaliti o meningo-nevrassiti
- Eziologia
  - o infettiva: virus, batteri, micoplasmii, rickettsie, clamidie, funghi, protozoi, elminti.
  - o non infettiva: agenti fisici e chimici

**MENINGITE ACUTA:** il quadro clinico si completa nell'arco di ore o pochi giorni

**MENINGITE CRONICA:** decorso lento e la sintomatologia si protrae per settimane o mesi

**MENINGITE FULMINANTE:** evoluzione rapida, coma e morte

In base all'aspetto del liquor le meningiti si distinguono in:

- a liquor torbido (batteri, miceti, protozoi)
- a liquor limpido (virus, batteri, miceti, protozoi)

I sintomi sono febbre, rigidità nucale, cefalea, alterazioni dello stato mentale, vomito, fotofobia, rash cutaneo (meningococco).

### HAEMOPHILUS INFLUENZALE TIPO B

- Haemophilus influenzae è batterio che causa infezioni spesso severe. Il sierotipo b (Hib) è responsabile di circa 95% di tutte le malattie invasive
- Trasmissione aerea
- Contagiosità limitata ma epidemie in comunità (asili, scuole)
- Stato di PORTATORE SANO
- Colpisce prevalentemente **bambini tra i 6 mesi e i 2 anni di età**
- Malattia invasiva e meningite
- Letalità della meningite da Hib: 2-5%; conseguenze neurologiche nel 15-30% dei pazienti colpiti

La vaccinazione è obbligatoria con DL 73/2017

- ➔ Vaccino inattivato coniugato introdotto in Italia dal 1995
- ➔ Ciclo vaccinale: tre dosi al 3, 5, 11-13 mese in effetto

### PNEUMOCOCCO

- Streptococcus pneumoniae è un batterio di cui si conoscono >90 sierotipi
- Trasmissione aerea attraverso droplet
- Stato di portatore frequente nei primi anni di vita: 20-50% bambini <5 anni
- Frequente causa di malattia invasiva: meningite, sepsi, polmonite batteriemia in età pediatrica
- Negli adulti causa polmonite con letalità del 10-20% in over 65 anni
- Impatto forme antibiotico-resistenti
- ➔ Vaccino inattivato coniugato 13-valente offerto attivamente alla popolazione pediatrica  
Ciclo vaccinale: 3 dosi al 3, 5, 11-13 mesi
- ➔ Vaccino polisaccaridico 23-valente, utilizzabile soltanto nei bambini sopra i due anni e negli adulti, raccomandato a soggetti a rischio (malattie croniche, over 65)

### MENINGITE MENINGOCOCCICA

- Malattia infettiva causata dal batterio *Neisseria meningitidis*
- 13 sierogruppi, 5 dei quali sono responsabili della maggior parte delle meningiti (ceppi A, B, C, Y e W-135).
- È labile nell'ambiente esterno.
- L'unico serbatoio è l'uomo e la trasmissione avviene per contatto diretto tramite le goccioline nasali e faringee di persone infette o portatrici. Incubazione: 2-10 giorni
- L'incidenza della malattia è più elevata tra fine inverno e inizio primavera.
- Trasmissione aerea da persone infette o portatori sani (15-20% della popolazione).
- La meningite è la presentazione più comune di malattia invasiva da meningococco. I sintomi di meningite sono comparsa improvvisa di febbre, mal di testa, e rigidità del collo, spesso accompagnata da altri sintomi, quali nausea, vomito, fotofobia e stato mentale alterato.
- Sepsi meningococcica avviene senza meningite nel 5%-20% delle infezioni invasive da meningococco. Questa condizione è caratterizzata da insorgenza improvvisa di febbre e rash, spesso associata a ipotensione, shock, insufficienza multi-organo.

- Presentazioni meno comuni di malattia meningococcica includono polmonite (dal 5% al 15% dei casi), artrite (2%), otite media (1%), e epiglottite (meno dell'1%).
- Nel 10-20% di coloro che sopravvivono permangono lesioni permanenti tra cui:
  - o Sordità percettiva
  - o Ritardo mentale
  - o Convulsioni ricorrenti
  - o Ritardo nell'acquisizione del linguaggio
  - o Disturbi della visione
  - o Problemi comportamentali
- ➔ Vaccino polisaccaridico tetravalente (sierotipi A, C, Y, W135) ➔ indicato per soggetti <2 anni in aree a rischio epidemico o viaggiatori in aree endemiche
- ➔ Vaccino coniugato monovalente contro meningococco C ➔ indicato per bambini <2 mesi, singola dose 12-15 mese di vita
- ➔ Vaccino anti-meningococco B (indicato per bambini <2 mesi)
  - o 2-5 mesi: 4 dosi (0, 1, 2 + richiamo 12-23 mesi)
  - o 6-23 mesi: 3 dosi (0, 2 + richiamo 2 anni)
  - o 2-10 anni: 2 dosi (0, 2)
  - o >11 anni: 2 dosi (0, 1)

#### SEGNI CLASSICI DI MENINGITE:

- RIGIDITA' NUCALE: si presenta come resistenza alla flessione passiva della nuca
- SEGNO DI KERNIG: si presenta come resistenza all'estensione passiva della gamba quando coscia e ginocchio vengono piegati mentre il paziente è in posizione supina
- SEGNO DI BRUDZINSKI: la flessione passiva della nuca determina la flessione delle ginocchia

#### INFEZIONE DA HPV

- L'infezione da Papillomavirus (HPV) è la più comune infezione sessualmente trasmessa a livello mondiale
- È **causa necessaria** del **tumore della cervice uterina**, così come è correlata ad altri tumori e a condilomi (verruche della mucosa) ano-genitali sia nelle donne sia negli uomini
- È stato stimato che fino al 50% delle donne contrae una infezione genitale da HPV entro 2 anni dall'esordio sessuale e che l'80% della popolazione incontrerà il virus almeno 1 volta nel corso della vita
- Esistono oltre 130 tipi di virus HPV: i tipi 16 e 18 sono responsabili di oltre il 70% di tutti i tumori del collo dell'utero e i tipi 6 e 11 causano oltre il 90% dei condilomi ano-genitali

#### Nel mondo:

- 527.624 nuovi casi di carcinoma cervicale diagnosticati all'anno
- 265.653 morti per carcinoma cervicale all'anno
- IV tipo di cancro nella popolazione femminile
- Il cancro nelle donne 15-44 anni
  
- La storia naturale dell'infezione è condizionata dall'equilibrio ospite-virus
- Tre possibili stadi di evoluzione dell'infezione da HPV: regressione, persistenza, progressione

#### Il vaccino anti-HPV:

- Dal 2007 disponibili due vaccini:
  - o VACCINO BIVALENTE (HPV-16 e HPV-18) ➔ 3 dosi – 0, 1, 6 mesi

- VACCINO QUADRIVALENTE (HPV-16 e HPV-18 + HPV-6 e -11) → 3 dosi – 0, 2, 6 mesi
- Dal 2016:
  - VACCINO NONAVALENTE (HPV-16 e HPV-18 + HPV-6 e -11 + HPV-58, 33, 45, 31, 52)
- Vaccinazione raccomandata per le femmine di età 12-18 anni
- Offerta attivamente e gratuitamente alle dodicenni
- Dal 2017 offerta attivamente e gratuitamente ai maschi dodicenni (coorte 2006)

## **MALATTIE INFETTIVE A TRASMISSIONE FECALE-ORALE**

Sorgente/serbatoio esclusivamente o prevalentemente umano:

- Tifo
- Diarrea da E.Coli
- Amebiasi
- Colera
- Shigellosi
- Epatiti A/E
- Gastroenteriti virali

Sorgente/serbatoio prevalentemente animale:

- Salmonellosi (animali domestici come pollame, suini, cani, gatti e animali selvatici come roditori, tartarughe, uccelli)
- Infezioni da campylobacter (pollame, suini, cani, gatti, roditori, tartarughe, uccelli)
- Infezioni da yersinie (uccelli e mammiferi)
- Giardiasi (animali domestici e selvatici)

## **MODALITA' DI TRASMISSIONE**

Trasmissione orizzontale:

- Indiretta: coinvolge veicoli (acqua e alimenti) e vettori (mosche). In linea generale, la trasmissione avviene attraverso l'ingestione di acqua o di cibi contaminati da materiale fecale
- Diretta: contatto con soggetti infetti (zoonosi)

L'acqua è il veicolo di contaminazione dell'alimento.

Esempio: i molluschi bivalvi filtrano l'acqua per nutrirsi, l'accumulo di sostanze e di microrganismi presenti nel mezzo idrico.

Contatto con oggetti contaminati:

- Le mani degli alimentaristi si possono contaminare se hanno contatti con materiali a loro volta contaminati da oggetti infetti
- Scarsa igiene delle mani può portare al trasferimento di patogeni sugli alimenti o su utensili e superfici di lavoro → veicoli di contaminazione secondaria

Modalità di contaminazione

- operatori che non rispettano le norme igieniche
- portatori sani
- acqua utilizzata per la preparazione o il lavaggio degli utensili
- contatto con altri alimenti contaminati → cross-contaminazioni
- utensili contaminati

## **FEBBRE TIFOIDE**

Mary Mallon, cuoca irlandese naturalizzata statunitense (1869– 1938), è stata la prima persona negli Stati Uniti identificata come portatrice dell'agente patogeno associato alla febbre tifoide.

Attraverso il suo lavoro di cuoca presso famiglie agiate arrivò a contagiare più di 50 persone. Per questo motivo fu soprannominata *Typhoid Mary* ("Mary tifoide").

Trasmissione diretta:

- Contatto diretto fra malato o portatore e soggetto suscettibile
- Rilevanza epidemiologica in ambiente ospedaliero e nelle comunità soprattutto infantili

La diffusione di queste malattie dipende principalmente da:

- Fattori ambientali: assenza o inadeguatezza della rete fognaria e idrica (acqua potabile), inadeguato smaltimento dei rifiuti e uso di deiezioni animali come fertilizzanti
- Fatto comportamentali: manipolazioni, trasporto, conservazione, distribuzione di alimenti e bevande, consumo di alimenti crudi e poco cotti, scarse norme igieniche in ambito familiare, comunitario ed ospedaliero
- Prevenzione a livello ambientale: smaltimento corretto dei liquami, potabilizzazione delle acque e loro controllo e disponibilità, controllo degli allevamenti
- Prevenzione a livello alimentare: evitare il consumo di cibi/bevande non controllati, evitare il consumo di alimenti crudi, cuocere accuratamente gli alimenti, lavare accuratamente i vegetali da consumarsi crudi, evitare contatti con alimenti infetti, educazione sanitaria degli addetti alla preparazione e distribuzione degli alimenti

### **PREVENZIONE**

- Notifica
- Misure contumaciali: isolamento ospedaliero solo per malattie più gravi (tifo, colera e shigellosi)
- Inchiesta epidemiologica: importante per determinare caso indice, casi secondari e veicoli
- Accertamento diagnostico: importante per determinare veicoli e portatori

### **PREVENZIONE A LIVELLO INDIVIDUALE**

- Curare igiene personale
- Educazione sanitaria
- Aumentare la resistenza immunitaria specifica: vaccinazione (pre-esposizione) e immunoglobuline (pre e post-esposizione)

Vaccini disponibili:

- Vaccino antipoliomielite (obbligatorio per tutti i nuovi nati)
- Vaccino anti-tifo
- Vaccino anti-colera
- Vaccino anti-epatite A

### **EPATITE VIRALE DI TIPO A**

- Malattia acuta e sistemica che colpisce prevalentemente il fegato
- Serbatoio e sorgente: uomo malato. Non esiste lo stato di portatore
- HAV discretamente resistente al calore e ai comuni disinfettanti
- Per inattivazione di HAV è necessaria esposizione a calore umido a 100°C per 5 minuti p a CI per 30 minuti

### **MODALITA' DI TRASMISSIONE**

- Trasmissione fecale-orale: acqua ed alimenti contaminati (frutti di mare), contagio interumano

1. BOCCA: HAV penetra nell'organismo per via orale
2. INTESTINO: HAV supera la barriera mucosale intestinale
3. VENA PORTA → fegato
4. FEGATO: dal fegato il virus può diffondere a tutto l'organismo attraverso la via ematia
5. INTESTINO: il virus viene escreto con la bile dell'intestino
6. FECE: HAV viene eliminato con le feci nell'ambiente esterno

## **CLINICA**

INFEZIONE: intestino → fegato

INCUBAZIONE: 15-50 giorno

SINTOMI: anoressia, nausea, vomito, febbre, diarrea, dolori addominali, ittero

MALATTIA: causata dall'effetto citotossico → distribuzione delle cellule epatiche può essere inapparente in giovane età

RISOLUZIONE: entro 1-2 settimane convalescenza prolungata

COMPLICANZE: rare → epatite fulminante/colestatica/ricorrente

## **PREVENZIONE**

- Misure igieniche
- Educazione sanitaria
- Vaccinazione (pre-esposizione)
- Immunoglobuline (pre- e post-esposizione)

## **VACCINO ANTI-EPATITE A:**

- Costituito da virus inattivato
- Vie di somministrazione: intramuscolare (nel deltoide)
- Protezione già dopo 14-21 giorni della somministrazione di una singola dose
- Una dose di richiamo somministrata dopo 6-12 mesi conferisce una protezione per oltre 10 anni

Chi deve vaccinarsi → viaggiatori che si recano in aree endemiche, militari, tossicodipendenti attivi, pazienti in lista di attesa per trapianto epatico, personale addetto al trattamento di acque e liquami, soggetti esposti in caso di epidemie da HAV in comunità, contatti stretti e convivenza con pazienti con epatite A, lavoratori della sanità esposti a HAV e MSM

## **COLERA**

Il colera è una malattia batterica acuta del tratto intestinale.

Il suo agente eziologico è il vibrio cholerae.

Sierogruppi patogeni per l'uomo:

- V.cholerae 01
- V.cholerae 0139

## **MODALITA' DI TRASMISSIONE**

- Trasmissione fecale-orale → acqua ed alimenti contaminati (frutti di mare) da materiale fecale di individui infetti (malati o portatori sani o convalescenti). Il contagio diretto da persona a persona è molto raro.

I vibroni del colera rimangono all'interno del lume intestinale aderendovi per il tramite di proteine flagellari (necessarie anche per la motilità del batterio) e secernendo una specifica tossina, codificata da un fago, CTXPhi, responsabile della comparsa di diarrea acquosa.

## **CLINICA**

INFEZIONE: intestino

INCUBAZIONE: 2-3 giorni (dipende dalla carica batterica)

SINTOMI: 75% dei casi asintomatici, 25% dei casi sintomatici

MALATTIA: causata dalla tossina colerica → distruzione equilibrio idro-salino

RISOLUZIONE: con un'adeguata reidratazione solo l'1% dei pazienti muore e, di solito, in seguito al ripristino dei fluidi, la malattia si risolve autonomamente

COMPLICANZE: disidratazione → shock → morte

Nel diciannovesimo secolo il colera si è diffuso più volte dalla sua area originaria attorno al delta del Gange verso il resto del mondo, dando origine a sette pandemie (per pandemia si intende una manifestazione epidemica di una malattia su larghissima scala, anche planetaria) che hanno ucciso milioni di persone in tutto il mondo.

In Italia, l'ultima importante epidemia di colera risale al 1973 in Campania e Puglia.

Nel 1994 si è verificata a Bari un'epidemia di limitate proporzioni, in cui sono stati segnalati meno di 10 casi.

L'ultimo episodio descritto risale al 2008, caso di importazione.

### **PREVENZIONE**

- Ambientale: depurazione delle acque, funzionamento sistema fognario
- Educazione sanitaria
- Vaccinazione (pre-esposizione): vaccino costituito da m.o. inattivato, via di somministrazione orale, 2 dosi, protezione già dopo 14-21 giorni dalla somministrazione di una singola dose

### **SALMONELLOSI**

Le salmonellosi sono un'importante causa di gastroenterite batterica e rappresentano le principali infezioni alimentari.

Agente eziologico: Enterobacteriaceae → è un batterio GRAM-, asporigeno, anaerobico facoltativo, generalmente mobile di forma bastoncellare

Si distinguono in:

- FORME TIFOIDEE (*S. typhi* e *S. paratyphi*, responsabili della febbre tifoide e delle febbri enteriche in genere), in cui l'uomo rappresenta l'unico serbatoio del microrganismo
- FORME NON TIFOIDEE, causate dalle cosiddette salmonelle minori (come *S. typhimurium* e *S. enteritidis*), responsabili di forme a prevalente manifestazione gastroenterica, il cui serbatoio è rappresentato da un'ampia varietà di animali domestici, oltre che dall'uomo malato o convalescente

### **MODALITA' TRASMISSIONE**

Acqua e alimenti contaminati.

Sono da considerarsi alimenti a rischio:

- Uova crude (o poco cotte) e derivati a base di uova
- Latte crudo e derivati del latte crudo (compreso il latte in polvere)
- Carne e derivati (specialmente se poco cotti)
- Salse e condimenti per insalate
- Preparati per dolci, creme, gelato artigianale e industriale
- Frutta e verdura (angurie, pomodori, germogli di semi, meloni, insalate, sidro e succo d'arancia non pastorizzati), contaminate durante il taglio

### **PREVENZIONE**

- Ambientale: depurazione delle acque e funzionamento sistema fognario
- Educazione sanitaria
- Vaccinazione solo per tifo (ceppo attenuato di *S. typhi*)

## **MALATTIE INFETTIVE A TRASMISSIONE AEREA**

**MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO:** influenza, pertosse, difterite, tubercolosi, legionellosi, malattie respiratorie virali acute, polmonite, pneumococcica

**INFEZIONI DIFFUSE:** morbillo, parotite, rosolia, varicella, malattie streptococciche

**MALATTIE ORGANO-SPECIFICHE:** meningite

## **MODALITA' DI TRASMISSIONE**

### **TRASMISSIONE DIRETTA**

- Goccioline eliminate attraverso tosse, starnuti, fonazione
- Espulse a breve distanza
- Raggiungono direttamente il soggetto recettivo
- Tipica dei m.o. che non possono sopravvivere a lungo nell'ambiente

### **TRASMISSIONE INDIRECTA**

- Per disseminazione di nuclei di goccioline (droplet nuclei) evaporate contenenti microrganismi
- Rimangono sospese nell'aria per un lungo periodo
- Aria come veicolo a distanza
- Possibile il contagio per persone lontane dal soggetto infetto

## **CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE**

**ANDAMENTO STAGIONALE** → andamento epidemiologico influenzato da diversi fattori: la latitudine, il clima e la stagione, la vita comunitaria.

- Morbillo, scarlattina, rosolia, parotite, varicella → picchi epidemici inverno-primavera
- Influenza → picco in inverno
- Legionellosi → picco in estate-autunno

**ANDAMENTO NON STAGIONALE** → andamento epidemiologico influenzato da fattori legati alle caratteristiche dell'ospite (età, stato di salute generale, stato sociale, ecc.)

- Tubercolosi, polmonite pneumococcica e meningite

## **PREVENZIONE**

- **VACCINAZIONE:** da attuare per tutte le forme nelle quali risulta possibile (influenza, pertosse, difterite, polmonite pneumococcica, morbillo, parotite, rosolia, meningite, TBC)
- **CHEMIOPROFILASSI:** solo casi particolari (meningite, TBC)
- **NOTIFICA DELLA MALATTIA:** prevista per alcune malattie (TBC e meningite)
- **ISOLAMENTO:** solo casi particolari (meningite, TBC, polmonite atipica)
- **INTERVENTI SULL'AMBIENTE:** igiene abitazione e ambiente di vita e lavoro con particolare attenzione alle comunità:
  - o Aerazione locali
  - o Lavaggio pavimenti e superfici
  - o Manutenzione impianti condizionamento
  - o Chiusura scuole in casi particolari su decisione autorità sanitaria
- **INTERVENTI SULLA POPOLAZIONE:** educazione sanitaria, evitare sovraffollamento e promuovere igiene personale

## **INFLUENZA**

**AGENTE EZIOLOGICO:** malattia respiratoria acuta che interessa le vie respiratorie superiori ed inferiori e presenta un andamento stagionale

**FAMIGLIA:** Orthomixoviridae

**GENERE:** influenza virus (A, B, C, D)

**GENOMA:** RNAss, polarità (-) segmentato

- **TIPO A:** infetta specie diverse, alta probabilità di mutazione
- **TIPO B:** infetta principalmente l'uomo, bassa probabilità di mutazione

## CLINICA

**INFEZIONE:** vie respiratorie superiori ed inferiori

**INCUBAZIONE:** 1-3 giorni

**SINTOMI:** febbre elevata (a esordio brusco) con brividi, dolori osteo-articolari, cefalea, malessere generale, raffreddore, tosse

**MALATTIA:** processo infiammatorio acuto necrotizzato della mucosa del tratto respiratorio

**RISOLUZIONE:** malattia autolimitante, generalmente 3-7 giorni

**COMPLICANZE:** soprattutto in categorie a rischio → POLMONITI (sovrainfezioni batteriche), raramente otiti ed encefaliti

## VARIABILITA'

**ANTIGENIC DRIFT:**

- Mutazioni a livello degli antigeni esterni (HA, NA)
- Virus A e B
- Epidemie stagionali

**ANTIGENIC SHIFT:**

- Sostituzione completa degli antigeni esterni (HA, NA)
- Virus A
- Pandemie

## PREVENZIONE

- Isolamento dei soggetti infetti
- Utilizzo di dispositivi di protezione individuale
- Igiene individuale
- Vaccinazione → la vaccinazione è la misura preventiva più efficace per ridurre l'impatto della malattia in termini di costi-benefici ed è rivolta a soggetti ad alto rischio di complicanze e contatti di soggetti ad alto rischio
- Prevenzione forme gravi e complicate dell'influenza
- Riduzione mortalità in gruppi ad elevato rischio

## CORONAVIRUS: CLASSIFICAZIONE

- Ordine Nidovirales
- Famiglia Coronaviridae
- Genere Coronavirus
- Virus ssRNA (+) non segmentato

Si distinguono 4 gruppi principali tra i coronavirus:

- GRUPPO 1: HCoV-229E (H: human)
- GRUPPO 2: HCoV-OC43 (H: human)
- GRUPPO 3: Avian CoV
- SARS-CoV: epidemia del 2003

## SARS

Nel 2005 due studi riportano il rilevamento di coronavirus simili a quello umano (omologia >92%) nei pipistrelli cinesi (Ferro di cavallo di Mehely o Rhinolophus mehelyi).

Le principali differenze riguardano i geni che codificano per le proteine coinvolte nel legame tra virus e cellula ospite.

Le analisi filogeniche di questi virus indicano un'alta probabilità che il SARS-CoV è il risultato di un «salto di specie» dai pipistrelli all'uomo sia direttamente che attraverso gli animali presenti nei mercati cinesi.

I pipistrelli non mostrano nessun segno visibile della malattia, e sono probabilmente i serbatoi naturali dei coronavirus di tipo SARS.

- SARS-CoV viene eliminato attraverso droplets.  
Superdiffusori: si può verificare un'infezione di un grande numero di soggetti da parte di paziente che eliminano il virus ad elevata concentrazione con sintomatologia evidente (epidemia Singapore)
- Incubazione: 6 giorni
- Dal punto di vista clinico, si distinguono generalmente due fasi:
  - o Settimana 1 → brividi, febbre, mialgia, mal di gola e tosse
  - o Settimana 2 → persistente elevata, diarrea e desaturazione di ossigeno, polmonite atipica
- Mortalità 10%
- Solo i pazienti sintomatici diffondono il virus della SARS (caso donna canadese: tornò a Toronto da Hong Kong e morì 9 giorni più tardi dopo la comparsa dei sintomi. 5 su 6 membri della famiglia hanno poi mostrato sintomi di SARS)
- Terapia: Fuzeon o T20 e inibitori della proteasi
- Prevenzione primaria: 2 vaccini in fase di sviluppo, uno inattivato e l'altro ricombinante

Prevenzione tra gli operatori sanitari:

- Isolamento dei casi in camera con pressione negativa con filtro di ingresso
- Riduzione manovre a rischio
- Addestramento operatori all'uso dei DPI:
  - o Maschere con alto livello di filtro FFP2 (N95)
  - o Guanti
  - o Visiera
  - o Camice e calzari
  - o Dispositivi aggiuntivi in manovre a rischio FF3 o Stryker T4 (copricapo chirurgico in fibra ottica con visiera)
- Igiene delle mani scrupolosa

## TUBERCOLOSI

AGENTE EZIOLOGICO: infezione batterica che colpisce prevalentemente i polmoni

È sensibile al calore, soprattutto umido.

È vitale per giorni a 4°C e per mesi a -75°C.

È UV sensibile e sensibile ai comuni disinfettanti (alcol, formolo, ammonio, quaternario, tintura di iodio).

La resistenza può aumentare se il bacillo è inglobato in materiale organico.

### TB PRIMARIA

- Conseguente al primo contatto tra bacillo tubercolare ed organismo ospite, privo pertanto di immunità specifica.
- Decorre nel 90% dei casi con una sintomatologia subdola (febbricola, deperimento organico, astenia, tosse secca e fastidiosa).
- Solitamente presenta guarigione spontanea.

### TB POSTPRIMARIA

- Espressione di una re-infezione endogena (più raramente esogena) anni dopo l'infezione primaria
- Si verifica nei soggetti nei quali è già avvenuto un precedente contatto con il bacillo tubercolare
- Affinchè si presenti è necessario un indebolimento del sistema immunitario

## MODALITA' DI TRASMISSIONE

TB si trasmette per via aerea o più raramente per contatto di materiale infetto.

**SORGENTE DI INFEZIONE:** nell'uomo (malati di TB polmonare aperta) e nei bovini affetti da TB

**POSSIBILI VEICOLI:** urine (TB renale), pus focolai ossei, latte di bovine infette

## FATTORI DI RISCHIO

Nei paesi in via di sviluppo:

- Denutrizione e condizioni igienico sanitarie scadenti
- Guerre, migrazioni, calamità naturali
- Fattori genetici

Nei paesi sviluppati:

- Presenza di emarginati non assistiti
- Immigrazioni non assistite da Paesi ad elevata endemia di TB
- Aumento popolazione anziana e immunodepressi
- Abolizione di strutture deputate al controllo
- Diffusione dell'infezione da HIV

## TB INFEZIONE ANTICA

- Principale causa di morte in Europa, durante rivoluzione industriale
- Miglioramento condizioni economiche, igieniche, sanitarie, estensione norme profilattiche, disponibilità terapeutiche: diminuzione incidenza TB a partire dagli anni 50
- 1980: pandemia HIV/AIDS aumento incidenza TB → malattia riemergente

La TB è la seconda malattia infettiva più comune al mondo e rappresenta la principale causa di morte per i pazienti affetti da AIDS.

## TERAPIA

### MULTI-DRUG RESISTANCE (MDR-TB)

- Resistenza a uno dei farmaci di prima linea utilizzati
- Presente virtualmente in tutti i 109 Paesi sorvegliati da WHO
- Ogni anno 400000 nuovi casi di pazienti infetti con ceppi MDR-TB
- Tali casi richiedono 2 anni di terapia e non vi è garanzia di guarigione

Farmaci anti-TB

- I SCELTA: isoniazide, rifampicina, pirazinamide, etambutolo, streptomina
- II SCELTA: PSA, etionamide, ciprofloxacina, capreomicina, kanamicina

## PREVENZIONE

### PREVENZIONE PRIMARIA:

- Notifica obbligatoria
- Sistema sorveglianza speciale
- Isolamento paziente contagioso
- Sorveglianza sanitaria dei contatti
- Chemiopprofilassi primaria (isoniazide: soggetti cuti-negativi esposti a rischio elevato e immediato (esempio neonati e bambini <5 anni a contatto con malato tubercolotico attivo)

L'esecuzione test tubercolinico a categorie a elevato rischio:

- Soggetti che frequentano comunità
- Specifiche categorie di lavoratori (esempio operatori sanitari, medici)
- Soggetti HIV+ e relativi conviventi
- Immigrati extracomunitari da aree a rischio
- Carcerati
- Tossicodipendenti

La vaccinazione obbligatorie solo per alcune categorie di soggetti.

VACCINO BCG (bacillo di Calmette e Guerin) ceppo vivo attenuato di M.bovis.

- Efficacia 60% vs TB polmonare e 86% vs TB miliare/meningite nei bambini.
- Somministrazione via intradermica nel deltoide.
- Il vaccino non deve essere somministrato in caso di immunocompromissione o gravidanza

In Italia la vaccinazione è obbligatoria per:

1. Neonati e bambini >5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da TB in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio.
2. 2. Personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri, e chiunque, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi MDR-TB oppure che operi in ambiente sanitario ad alto rischio e non possa, in caso di cuticonversione, essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

PREVENZIONE SECONDARIA:

CHEMIOPROFILASSI SECONDARIA (isoniazide, rifamicina, pirazinamide) per prevenzione della malattia conclamata in soggetti cutipositivi a elevato rischio di evoluzione tubercolare.

- ➔ TEST TUBERCOLINO (REAZIONE DI MANTOUX): il test tubercolino è un test cutaneo di ipersensibilità ritardata che viene eseguito sull'avambraccio. Se dopo 3-7 giorni si verifica un indurimento nel rispettivo punto, ciò indica un possibile contagio con bacilli tubercolari

## MENINGITE MENINGOCOCCICA

AGENTE EZIOLOGICO: *Neisseria meningitidis*, batterio diplococcico, GRAM negativo, aerobico con capsula polisaccaridica.

È un batterio poco resistente alla luce solare, all'essiccamento ed ai comuni disinfettanti.

- 13 sierogruppi (classificati in base alla reattività anticorpale della capsula)
- 5 sono responsabili della maggior parte delle meningiti (ceppi A, B, C, Y e W-135)

Il sierogruppo B causa il 75% dei casi di meningite meningococcica e presenta il più alta letalità.

I meningococchi sono parassiti obbligati dell'uomo.

Pertanto a livello delle vie nasali e faringee e da quella sede possono:

- Causare infezioni localizzate alla zona nasofaringea, con un quadro tipo faringite
- Diffondersi nel sangue con infezioni generalizzate (sepsi fulminante)
- Diffondersi localmente fino alla base del cervello, producendo l'infezione localizzata alle meningi

Nel 10-20% di coloro che sopravvivono permangono lesioni permanenti dette "sequele", tra cui:

- Sordità percettiva
- Ritardo mentale
- Convulsioni ricorrenti
- Ritardo nell'acquisizione del linguaggio
- Disturbi della visione
- Problemi comportamentali

## MODALITA' DI TRASMISSIONE

L'uomo rappresenta il solo ospite naturale del meningococco.

Il batterio, oltre che nei malati, si trova nel rinofaringe di una buona parte (15-20%) di persone sane appartenenti alla popolazione generale → PORTATORE SANO

Trasmissione avviene per via diretta (scarsa resistenza del batterio all'ambiente esterno): tosse, secrezione nasali di malati, starnuti, soprattutto di portatori sani. Frequentemente attraverso il bacio e la condivisione di posate e stoviglie (saliva).

La malattia si diffonde facilmente in situazione di sovraffollamento, prevalenza sale fino al 60-70% in gruppi chiusi: militari, degenti di case di cura, scolaresche, detenuti ecc.

La meningite da meningococco è diffusa in tutto il mondo.

In Europa la meningite è causata da: pneumococco, neisseria meningitidis, haemophilus influenzae (in notevole riduzione dopo l'induzione della vaccinazione)

In Italia le forme da meningococco (N. meningitidis) causano circa 200 casi all'anno, soprattutto sierotipo B e C.

Le epidemie (non ad intervalli regolari) colpiscono soprattutto adolescenti maschi.

## **PREVENZIONE**

### **PREVENZIONE PRIMARIA**

- Denuncia obbligatoria
- Isolamento del paziente per 24 h dall'inizio terapia
- Disinfezione continua (secrezioni nasali e oggetti personali), no terminale
- Sorveglianza sanitaria familiari e contatti ravvicinati (in scuole, caserme ecc.)
- Chemioprolifassi: va attuata solo per contatti stretti (Rifampicina, o Ciprofloxacina)
- Vaccinazione

### **VACCINI ANTI-MENINGOCOCCO**

1. Vaccino polisaccaridico tetravalente contro sierotipi A, C, Y, W135 → indicato per soggetti <2 anni in aree a rischio epidemico o viaggiatori in aree endemiche
  2. Vaccino coniugato monovalente contro meningococco C → indicato per bambini <2 mesi
  3. Vaccino anti-sierogruppo B → di recente autorizzazione
- Le attuali raccomandazioni internazionali indicano l'opportunità di introduzione della vaccinazione su larga scala nell'area geografica interessata quando l'incidenza è superiore a 2 casi per 100.000 abitanti nell'arco di tre mesi.
  - Vaccinazione raccomandata ai viaggiatori in aree a elevata endemia

## **INFEZIONI TRASMESSE PER VIA PARENTALE E SESSUALE**

Trasmissione con il sangue, emoderivati e fluidi corporei:

- Direttamente: via percutanea e via mucocutanea
- Indirettamente: aghi, strumenti medicali, rasoi, trasfusioni

Trasmissione verticale: via transplacentare

Caratteristiche:

- Diffusione ubiquitaria
- Specificità d'ospite
- Elevata incidenza nei soggetti con comportamenti a rischio
- Possibili infezioni in appartenenti a categorie professionali a rischio

Fattori condizionanti la loro trasmissione:

- Carica microbica
- Modalità di esposizione
- Presenza o meno di difese immunitarie naturali o acquisite

Eziologia:

- Microrganismi delle malattie veneree, HBV, HDV, HCV, HIV e altri

Solo una parte dei casi di IST viene riconosciuta.

I casi non diagnosticati sono asintomatici, oligosintomatici, diagnosi errate e autoterapia.

## **FATTORI RISCHIO**

- Elevato numero di "partner" sessuali: «Carpe diem» e turismo sessuale
- Mancato utilizzo di metodi protettivi di barriera
- Scarsa istruzione
- Tossicodipendenza
- Alcolismo
- Giovane età: sottovalutazione del rischio

## **SINTOMI E SEQUELE MST**

- Arrossamenti e bruciore
- Vescicole e/o ulcere (herpes simplex, treponema pallidum) e secrezioni genitali (neisseria gonorrhoeae, trichomonas vaginalis, chlamydia trachomatis)
- PID o MIP (pelvic inflammatory disease: neisseria, chlamydia) (dolore pelvico recente e bilaterale, dolore pelvico durante i rapporti sessuali e sanguinamento post-coitale, spesso dolore che inizia al termine delle mestruazioni, addome non perfettamente trattabile, tumefazione in sede annessiale, inerente cioè alle parti accessorie dell'apparato genitale femminile, quali ovaie, tube di Fallopio e legamenti uterini).
- Senza terapia: infezioni persistenti, cronicizzazione e danni irreversibili
- Le lesioni e le infiammazioni genitali legate alle MST aumentano il rischio di acquisizione/trasmissione dell'HIV (dati del Sistema di Sorveglianza Nazionale: 9,5% dei soggetti con MST in Italia è anche HIV+).
- Infertilità (maschile, femminile)
- Neoplasie ano-genitali

AGENTE EZIOLOGICO (m.o. responsabile)	MALATTIA
HSV-1	Herpes simplex tipo 1
HSV-2	Herpes simplex tipo 2
Cytomegalovirus	Infezione da CMV
HPV	Condilomatosi; neoplasie
HBV	Epatite virale B
HCV	Epatite virale C
HIV	AIDS
Neisseria gonorrhoeae	Gonorrea
Haemophilus ducreyi	Ulcera venerea
Chlamydia trachomatis	Linfogranuloma venereo, uretriti, PID
Calymmatobacterium granulomatis	Granuloma inguinale
Campylobacter fetus	Proctite
Gardnerella vaginalis	Vaginite
Ureaplasma urealyticum	Uretrite o colpite
Mycoplasma hominis	Uretrite o colpite
Bacteroides	Vaginite
Candida albicans, C. tropicalis (miceti)	Candidasi genitale
Trichomonas vaginalis (protozoo)	Tricomoniasi

### PREVENZIONE DELLE MST

PRIMARIA: comportamenti sessuali responsabili (informazione, uso del preservativo).

SECONDARIA: misure di identificazione delle persone infette e dei loro "partner" sessuali (screening dei portatori asintomatici) e loro trattamento.

TERZIARIA: riduzione delle conseguenze mediche e psicologiche delle MST

I diversi livelli di prevenzione sono tra loro correlati: la diagnosi precoce ed il trattamento adeguato di una MST (prevenzione secondaria: screening) può diminuire il rischio di PID (pelvic inflammatory disease da gonococco o chlamydia) o la trasmissione al feto e riduce la diffusione a nuovi "partner" (prevenzione primaria: educazione sanitaria).

### SCREENING

1996: screening per 3 anni consecutivi sugli adolescenti americani (Louisiana) di alcune scuole superiori per Chlamydia t. e N. gonorrhoeae (compreso il counseling)

Risultati:

1. Alta prevalenza di infezioni da Chlamydia e N. gonorrhoeae, > nelle femmine (11,5% e 2,5% vs 6,2% e 1,2%)
2. Elevata prevalenza di infezioni asintomatiche (fino al 50% per N. gonorrhoeae e fino al 70% per Chlamydia)
3. Il programma di screening e di counseling ha portato negli anni ad una riduzione della prevalenza

### CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Le Chlamydie sono "parassiti" endocellulari obbligati.

Genere: Chlamydia. Famiglia: Chlamydiaceae. Tre specie di interesse medico:

- C. psittaci
- C. pneumoniae
- C. trachomatis

Le prime due responsabili di infezioni polmonari, la terza responsabile del linfogranuloma venereo, del tracoma (cornea), di manifestazioni a carico degli organi sessuali (uretriti, prostatiti, epididimiti, endometriti, salpingiti...), PID.

C. trachomatis rappresenta una delle più frequenti cause di infezioni sessualmente trasmesse nei paesi sviluppati con sequele gravi ed impegnative: malattia infiammatoria pelvica (MIP o PID), infertilità e gravidanza ectopica.

La malattia ha un periodo di incubazione variabile da 4 a oltre 30 giorni ed è molto contagiosa. È necessario disporre di opportuni mezzi di controllo e diagnosi.

Le misure preventive: notifica (classe II), disinfezione, educazione sanitaria.

## **N. GONORRHOEAE**

La Gonorrea (o Blenorragia) è nota sin dall'antichità. L'agente eziologico è la N.gonorrhoeae (gonococco), diplococco GRAM-, immobile, asporigeno, aerobico.

L'incidenza di tale patologia è aumentata nei paesi industrializzati in seguito a:

- Maggiori promiscuità sessuale
- Mancato uso di contraccettivi
- Decorso spesso asintomatico dell'infezione
- Aumentata antibiotico-resistenza del m.o.

Il batterio è distrutto dal calore e dai comuni disinfettanti.

## **SINTOMATOLOGIA**

Dopo un breve periodo di incubazione (4-5 giorni), compaiono i sintomi dell'infezione primaria a localizzazione uretrale (uretrite gonococcica).

Sia nell'uomo che nella donna le uretriti gonococciche acute sono caratterizzate da abbondante essudato; nelle forme croniche l'essudato è meno tipico.

Nell'uomo la gonorrea è di solito clinicamente rilevabile. Nella donna in più del 50% dei casi decorre in modo subclinico (endocitosi epiteliale).

## **EPIDEMIOLOGIA DELLA GONORREA**

- Sorgente d'infezione: uomo infetto
- Trasmissione diretta, mediante l'atto sessuale, o indiretta, tramite asciugamani, spugne, strumenti ostetrici e chirurgici, quali cateteri e termometri
- Reinfezioni frequenti per la variabilità antigenica
- Misure preventive: notifica (classe II), disinfezione, educazione sanitaria

## **EPATITE**

È un'infiammazione diffusa del parenchima epatico caratterizzata da:

- Necrosi degli epatociti (ACUTA)
- Infiltrato flogistico (CRONICA)

ACUTA: solitamente il danno si risolve entro 6-12 mesi

CRONICA: il danno persiste oltre i 6-12 mesi

FULMINANTE: il danno si associa ad importante insufficienza epatica

COLESTATICA: oltre ai segni di danno epatico compaiono quelli di colestasi

## **EZIOLOGIA EPATITI**

- Virus epatici elettivi: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HGV
- Virus epatici occasionali: EBV, CMV, HSV
- Virus tropicali: virus della febbre gialla, virus della febbre di Lassa, virus ebola, virus di Marbourg

- Leptospire (batteri phylum Spirochaetes)
- Plasmodium falciparum (malaria)
- Alcool
- Funghi (amanita phalloides)
- Farmaci (rifampicina, alotano)
- Malattie metaboliche (deficit di alpha1 AT, morbo di Wilson) ed autoimmunitarie

## EPATITI VIRALI ACUTE

Nelle ultime due decadi la circolazione del virus dell'epatite A ha presentato «alti e bassi» (incidenza: 1.1/100.000/anno).

- 2013 Epidemia legata ai frutti di bosco.
- 2017 Epidemia MSM

L'impatto dei virus epatici B, Delta e C è in riduzione (incidenza rispettivamente: 0.9, 0.2 e 0.2/100.000/anno).

L'epatite E, prima considerata un'infezione principalmente confinata ai viaggiatori in aree endemiche, oggi si configura come malattia emergente, con un crescente aumento del numero di casi autoctoni.

## EPATITE B

- Core con DNA circolare a tratti a doppia elica + DNA Polimerasi.
- Capside a simmetria icosaedrica (HBcAg + HBeAg)
- Envelope glicoproteico (HBsAg)
- Resistente ad agenti chimici e fisici (15' a 100° C; 6 mesi a T ambiente)

## CLINICA

- Periodo incubazione: ~75 giorni
- Sintomi: febbre, ittero intenso, epatosplenomegalia, rialzo transaminasi
- La maggior parte delle persone con epatite B sono asintomatici, non presentano cioè sintomi clinici. Di essi circa il 10% sviluppa un'epatite cronica, che può evolvere in cirrosi e/o epatocarcinoma

## DIAGNOSI

- Rilevamento incremento transaminasi
- Evidenziazione dei vari sistemi Ag/Ab
- Ricerca DNA virale (PCR, Ibridazione molecolare)

## EPIDEMIOLOGIA

- Patologia ubiquitaria
- Aree a bassa endemia: Australia, Nuova Zelanda, USA, Canada, Europa Nord-occidentale (5-8% infetti, 1% portatori cronici)
- Aree medio-endemiche: Europa Orientale, Italia, Medio Oriente, America Centrale (10-50% infetti; 2-7% portatori cronici)
- Aree ad alta endemia: Africa sub-sahariana, Sud-Est asiatico, Caraibi, Amazzonia (70-90% infetti)
  
- Sorgente di infezione: uomo, malato o portatore
- Il virus HBV si trova nel: sangue, bile, saliva, latte, muco vaginale, sperma, urine.
- Stato di portatore → età, sesso (> maschi), carica virale, esposizione ripetuta, deficit immunitari naturali o acquisiti.
- 300.000.000 di portatori HBV nel mondo

- Prevenzione: notifica obbligatoria, disinfezione continua (Ipoclorito di Na), esami sierologici per conviventi e partner sessuali, vaccinazione.
- Vaccino anti-HBV a DNA ricombinante obbligatorio dal 1991 (3 dosi ai mesi 3, 5, 11; dose richiamo a 5 anni) per tutti i nuovi nati (fino al 2003 è stata vaccinata anche la classe d'età di 12 anni).
- Figli di madri HBsAg positive: gammaglobuline + vaccino

## HDV – EPATITE DELTA

- Virus ad RNA sferico di 35-37 nm, scoperto nel 1977
- Virus difettivo: si moltiplica solo in presenza di HBV
- Coinfezione: contemporanea infezione con HBV → epatite acuta a risoluzione benigna
- Sovrainfezione: HBV precede HDV. In questo caso si può verificare una epatite acuta fulminante; solitamente cronicizzazione
- Portatori cronici HBsAg: soggetti a rischio di sovrainfezione
- Diagnosi: IFA o IPA per il rilevamento degli antigeni virali negli epatociti o ricerca anticorpi anti-delta
- Italia: meno del 10% dei portatori di HBsAg viene infettato da HDV
- Soggetti a rischio: trasfusi, tossicodipendenti, omosessuali
- Prevenzione: vaccinazione anti-epatite B

## EPATITE DA HCV

- L'HCV è stato scoperto nel 1989 (Choo & Hought)
- È l'agente eziologico dell'80% delle epatiti NANB post-trasfusionali
- È un virus a RNA a singolo filamento (escape mutans: variabilità antigenica), genere Hepacivirus, famiglia Flaviviridae
- Envelope sferoidale
- È molto variabile: 6 principali genotipi e numerosi sottotipi
- I genotipi differiscono per potere patogeno, virulenza, infettività, tropismo cellulare e risposta alla terapia (importanza clinica ed epidemiologica)
- Penetrato per via parenterale si localizza negli epatociti (anche linfociti)
- È inattivato dal calore a 60°C per 30' o a 100°C per 2' e dalla formaldeide
- Spettro d'ospite limitato: uomo e scimpanzè

## EPATITE C

### CLINICA

- Periodo di incubazione: 2 settimane - 6 mesi
- Sintomatologia epatica solo nel 10% degli infetti
- Cronicizzazione nel 70% dei pazienti → cirrosi (20%) → epatocarcinoma (talora senza la fase intermedia di cirrosi)
- Diagnosi: riscontro biochimico del danno epatico, esclusione di altri marcatori virali di epatite, dimostrazione anticorpi anti-HCV nel siero, PCR (importante per la diagnosi, per un giudizio prognostico favorevole o sfavorevole, per il monitoraggio terapeutico)

### EPIDEMIOLOGIA

- Infezione ubiquitaria
- 500.000.000 persone infettate
- Prevalenza: 0,2-2,2% Europa occidentale, USA, Giappone, 2-5% Sud America, Asia, >5% Africa
- Italia: 11-14% delle epatiti sono da HCV
- Trasmissione: per via parenterale → assunzione di droga in endovena (33%), interventi chirurgici, tatuaggi e piercing (16%) (trasfusione di sangue ed emoderivati)

- La trasmissione verticale è accertata nello 0,5% dei casi.
- Prevenzione: controllo del sangue e degli emoderivati, abbandono di comportamenti a rischio

## CURA E TRATTAMENTO

Il successo di un trattamento aggressivo si colloca intorno all'80% per le persone affette da determinati genotipi ed al 50-60% di tutti gli individui trattati.

La cura tradizionale consiste in iniezioni sottocutanee settimanali di interferone alfa pegilato (peginterferone) e di ribavirina.

2014: introduzione di un nuovo farmaco, il Sofosbuvir (es. Sovaldi®), capace di garantire la guarigione in oltre il 90% dei pazienti affetti dai genotipi 1, 4, 5 o 6 del virus dell'epatite C. Il trattamento con Sofosbuvir si effettua anche in associazione con ribavirina e peginterferone.

- ➔ N.B.: oltre 60.000 € è il costo della nuova cura contro l'epatite C, che colpisce un milione di italiani.

## HIV

- Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS): descritta in USA nel 1981 da R. Gallo (ipotesi: retrovirus).
- Nel 1982 L. Montagnier identifica l'agente eziologico.
- È un retrovirus dotato di trascrittasi inversa (DNA polimerasi -RNA dipendente) con spiccato tropismo per i linfociti T CD4 (helper). Si ha inversione del rapporto T4/T8. Può infettare anche i linfociti B con produzione aspecifica di anticorpi.
- Genotipi: HIV 1 (a > circolazione) e HIV 2 (Africa occidentale). L'uomo è la sola specie colpita.
- Il virus si trova nel: sangue, sperma, secrezione cervico-vaginale, latte materno, liquor, lacrime, urina, saliva.
- Trasmissione via: ematica, sessuale e verticale
- Diagnosi: isolamento virale, PCR, ricerca anticorpale (test di screening + test di conferma)
- 1981: casi di AIDS in soggetti omosessuali di New York, Miami e S. Francisco originari o provenienti dall'isola di Haiti. Qui la malattia a sua volta risultò importata da migranti dell'Africa equatoriale

Diversi studi hanno stabilito una omologia genetica del 98% tra l'HIV ed il SIV (Simian Immunodeficiency Virus).

Il SIV colpisce una specie di scimpanzè denominata Pan troglodytes troglodytes.

L'HIV deriverebbe quindi dal SIV e sarebbe migrato dal serbatoio dei primati a quello umano con la cacciagione o tramite riti tribali che comportavano l'uso di sangue di scimmia.

L'HIV sarebbe esistito per lungo tempo in piccole comunità tribali. L'urbanizzazione con conseguente spostamento di persone ed acquisizione di costumi più liberi ha favorito la diffusione del virus.

D. Ho ha scoperto tracce del genoma di HIV in un campione di sangue appartenente ad un uomo vissuto a Kinshasa (Congo) e deceduto nel 1959. Sofisticati modelli statistici hanno portato all'ipotesi che l'HIV sia originato prima del 1940.

## CICLO REPLICATIVO DELL'HIV (SEMPLIFICATO)

1. Il virus si attacca alla superficie cellulare
2. Il core virale entra nella cellula e il suo RNA viene convertita in DNA
3. Nucleo cellulare eucariota
4. Il DNA virale penetra nel nucleo e si combina con il DNA della cellula ospite
5. Produzione di copie di RNA che abbandonano il nucleo
6. Nuove proteine virali
7. Nuovo RNA virale

8. Nuove componenti virali che si assemblano sulla superficie cellulare
9. Nuove particelle virali gemmano dalla cellula

### **PERIODO FINESTRA**

È il periodo di tempo che si ha subito dopo aver contratto l'infezione: l'HIV-test risulta ancora negativo

Il 90 % dei casi presentano un HIV-test positivo entro tre mesi dall'esposizione

Nel restante 10 % il test risulta positivo tra i tre ed i sei mesi dall'avvenuta esposizione

Il test comunemente utilizzato è il test "HIV Ab" (metodo ELISA) che rivela la presenza nel sangue di anticorpi diretti contro gli antigeni gp41 e gp120 per l'HIV-1, gp36 e gp105 per l'HIV-2 (glicoproteine presenti nell'envelope del virus, cioè nella sua parte esterna).

### **PATOGENESI**

INFEZIONE PRIMARIA: FASE I

- Via sessuale (trasmissione orizzontale)
- Via parenterale (trasmissione orizzontale)
- Via materno fetale (trasmissione verticale)

Periodo di incubazione: 3-6 settimane.

Nel 20-70% dei casi: sintomi simili all'influenza o simili alla mononucleosi.

LATENZA CLINICA: durata 3-15 anni se non curata

### **MALATTIA AVANZATA**

- FASE II: manifestazioni mucocutanee, infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori (primi segnali di immunodeficienza)
- FASE III: forme gastro-intestinali croniche, infezioni batteriche, tubercolosi polmonare
- FASE IV: toxoplasmosi cerebrale, TBC, candidosi delle vie aeree, sarcoma di Kaposi → AIDS

### **SORVEGLIANZA HIV-ITALIA 2018**

- 2.847 nuove diagnosi di infezione da Hiv (incidenza: 4,7 nuovi casi per 100.000 residenti). Incidenza > in Lazio, Toscana e Liguria.
- Le persone che hanno scoperto di essere Hiv+ sono maschi nel 85,6% dei casi. L'età mediana è di 39 anni per i maschi e 38 anni per le femmine. Incidenza > nella fascia d'età 25-29 anni (11,8 nuovi casi ogni 100.000 residenti).
- La maggioranza delle nuove diagnosi di infezione da Hiv è attribuibile a rapporti sessuali non protetti (80,3% di tutte le segnalazioni: eterosessuali 41,2%; Msm 39,0%). Il 29,7% delle persone diagnosticate Hiv+ è di nazionalità straniera.
- Nel 2018, il 37,8% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV è stato diagnosticato con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/μL e il 57,1% con un numero di linfociti CD4 inferiore a 350 cell/μL.

### **SORVEGLIANZA AIDS-ITALIA 2018**

- Dall'inizio dell'epidemia, nel 1982, a oggi sono stati segnalati quasi 70.567 casi di AIDS, di cui 45.347 deceduti entro il 2016.
- Nel 2018 sono stati diagnosticati 661 nuovi casi di AIDS pari a un'incidenza di 1,1 nuovi casi per 100.000 residenti. L'incidenza di Aids è in lieve costante diminuzione negli ultimi quattro anni.
- È diminuita negli ultimi anni la proporzione di persone che alla diagnosi di Aids presentano un'infezione fungina, mentre è aumentata la quota di pazienti che presentano un'infezione virale o un tumore.

- Nel 2018, quasi il 75% delle persone diagnosticate con AIDS non aveva ricevuto un trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS

### **HIV- PrEP**

PrEP sta per Pre-Exposure Prophylaxis, profilassi pre-esposizione, ossia l'assunzione di farmaci antiretrovirali da parte di persone sieronegative per prevenire l'infezione da HIV. La PrEP può essere un ulteriore strumento di prevenzione per persone che hanno comportamenti ad alto rischio o per alcune coppie discordanti (coppie formate da soggetti negativi e positivi).

Gli studi mostrano la notevole efficacia a livello clinico di questa nuova strategia di prevenzione. Infatti, è stato dimostrato che previene nel 90% dei casi l'infezione da HIV assumendo almeno 3 dosi settimanali del farmaco e nel 99% dei casi con 6 o 7 dosi (una compressa al giorno, in pratica).

La PrEP non è ancora gratuita in Italia ma alcuni cittadini italiani ne fanno uso attraverso altri canali, acquistando il farmaco via internet o sul mercato nero.

L'acquisto sconsigliato di questi farmaci non è consigliabile senza un supporto da parte di un medico (danni a fegato e reni).

### **TERAPIA: PROBLEMI**

- Resistenza ai farmaci  
Soluzione: ideare più farmaci con meccanismi d'azione diversi
- Tossicità (rischio cardiovascolare, diabetico ed epatico)  
Soluzione: disponibilità di farmaci meno tossici ma altrettanto efficaci
- Aderenza alla terapia (compliance o disponibilità del paziente)  
Soluzione: abbandono di vecchi schemi di terapia (18-20 pillole al giorno) con una terapia compatta (1-2 compresse al giorno)

Complicanza: lipodistrofia → è una dislipidemia con alterata distribuzione del grasso cutaneo con modifica della fisionomia corporea