



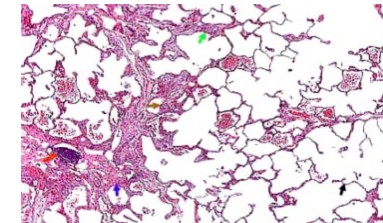
**Etiologica- anatomopatologica**  
**Polmoniti Interstiziali ed alveolo-interstiziali**

---

**Classificazione epidemiologica**  
**Polmoniti Comunitarie**  
**Polmoniti Nosocomiali**

**EPIDEMIOLOGIA delle POLMONITI**

CAP	HAP (VAP)	IMMUNOCOMPROMESSO
<b>Tipica</b> "TYPICAL PNEUMONIA" (e.g. Streptococcus pneumoniae)  Alveolar inflammation Prognosis (typical): poor Culture: positive sputum Elevated WBC with left shift	<b>Atipica</b> "ATYPICAL PNEUMONIA" (e.g. Mycoplasma pneumoniae)  Interstitial/vascular inflammation Prognosis (typical): good Culture: immunoreactive sputum Normal WBC	Manovre e strumentazione chirurgiche Personale sanitario Virus (CMV) Miceti (P. firoveci) Legionella, Nocardie, TB Bacilli Gram - Legionella Staph.aureus



Infiltrazione degli spazi interstiziali con scarsa partecipazione alveolare e modesta compromissione della respirazione tranne nei casi in cui c'è un grave impegno dell'interstizio polmonare

**Clinica**

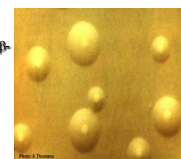
- Paucità semeiologica polmonare rispetto Rx e clinica
- Reperti sintomatologici aspecifici (tosse, cefalea, artromialgie, astenia)
- Laboratorio: Poco significativo; PCR normale o aumentata, PCT poco significativa, LDH normale o aumentato, emogasanalisi normale
- Rx torace:
  1. accentuazione diffusa o circoscritta della trama broncovascolare "a vetro smerigliato"
  2. Accentuazione ilo-parailare con partecipazione adenopatica
  3. Aspetti "enfisematosi"

Evoluzione: dipende dallo stato immunitario

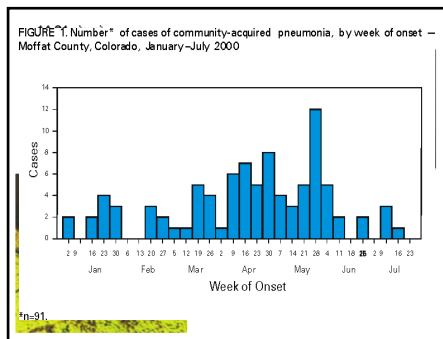
Caratteristiche generali	Mycoplasma pneumoniae	Chlamydia pneumoniae e psittaci/trachomatis	Coxiella burnetii	Legionella pneumophila
Trasmissione	Interumana	Interumana e animale	Animale	Ambientale
Clinica	<b>Trasmissione: interumana</b> <b>Clinica: bronchite/polmonite</b> <b>Diagnosi: sierologia, tecniche molecolari</b> <b>Terapia: sintomatica</b>			Manifestaz. respiratorie polmonite
Diagnosi	Sierologia	Sierologia	Sierologia	Sierologia Antigene urinario, PCR
Terapia	Tetracicline Macrolidi Chinolonici	Macrolidi, tetracicline Chinolonici	Macrolidi, tetracicline Chinolonici	Macrolidi, tetracicline Chinolonici

**Mycoplasma**

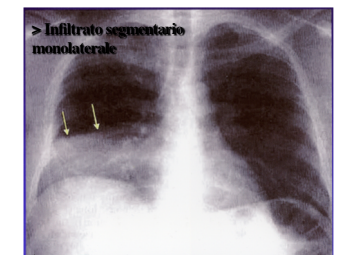
- ◆ Mollicutes (Mycoplasmataceae)
- ◆ Assenza di parete cellulare, solo membrana lipoproteica, resistenza alle β-lattamici
- ◆ Dimensioni simivirali, filtrabilità, pleiomorfismo
- ◆ Crescita lenta su cultura (siero, terreni sintetici) in CO2



- M. Pneumoniae, malattie respiratorie
- U. urealyticum e M. hominis, uretriti e malattie uro-genitali
- Altri mycoplasmi (incognitus, penetrans, pirum, penetrans, salivarium)




**Polmonite, faringotonsillite, tracheobronchite, otite**

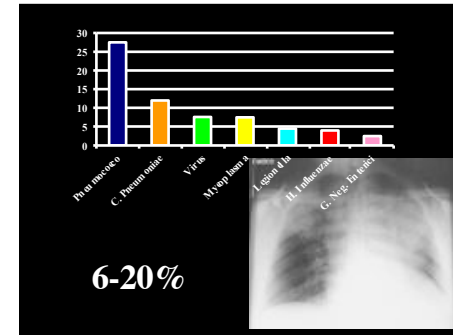
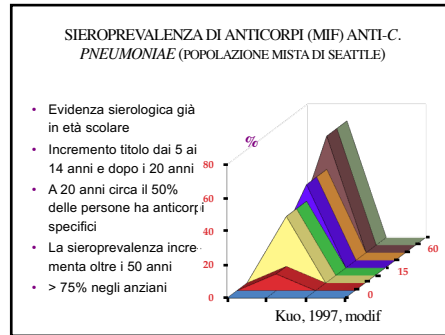
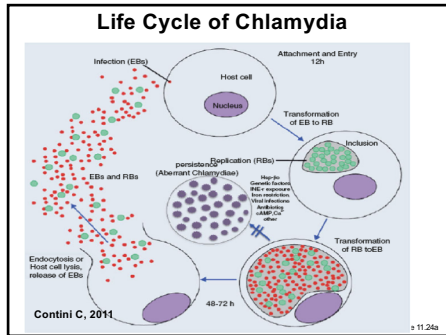
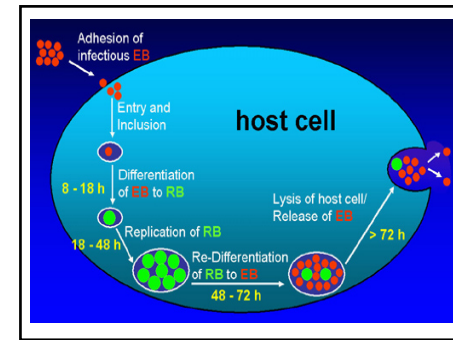
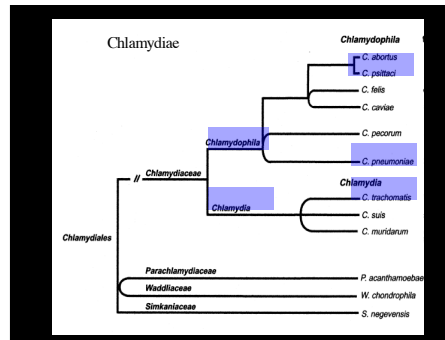
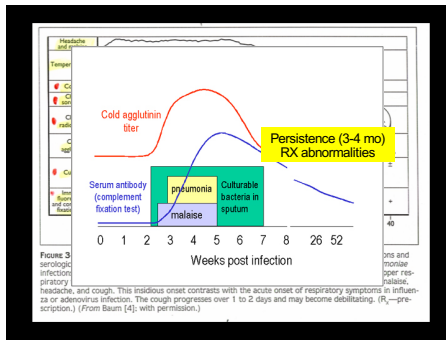


> Infiltrato segmentario monolaterale

Complicanze non polmonari polmonite Mycoplasma

- Anemia emolitica da "agglutinine a frigore" (50%)
- Rash cutaneo (25%)
- Complicanze neurologiche (10%)  
 Guillain Barrè, encefaliti meningiti
- Epatite, Miocardite, Sd di Stevens-Johnson, Sd Reiter

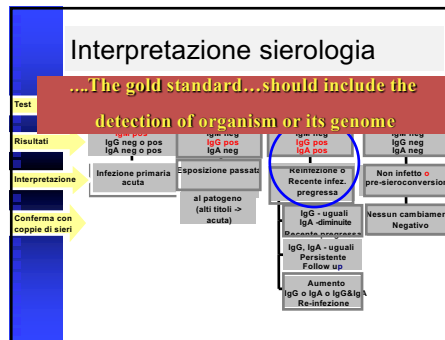




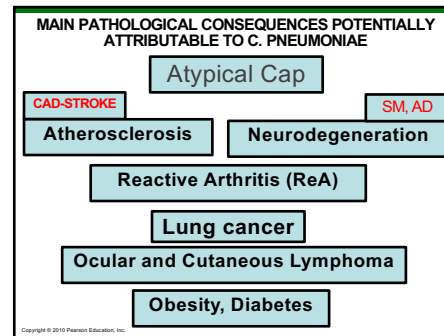
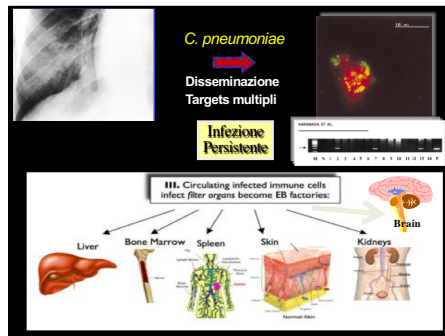
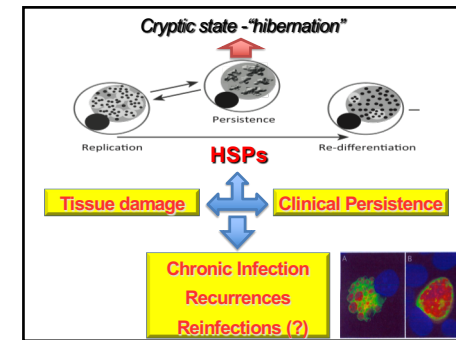
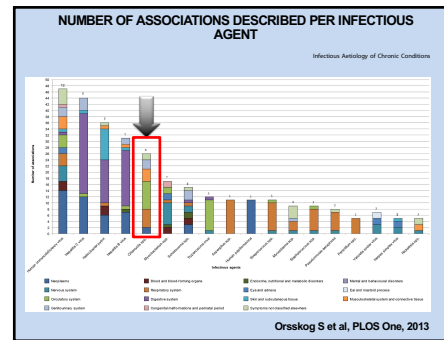
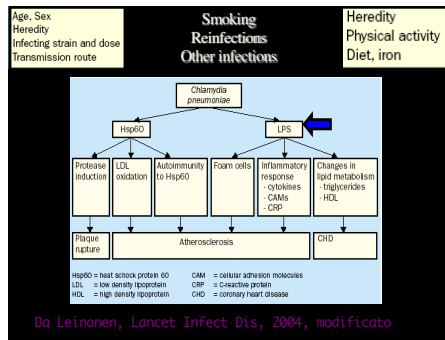
Segni e sintomi in corso di infezione da *Chlamydia pneumoniae*

Segni e sintomi	Frequenza (%)
Cefalea	60-70
<b>Raucedine</b>	65-75
Faringodinia	70-80
Tosse secca	75-90
Febbre (> 37,3°C)	25-45
Obiettività toracica patologica	65-78
Leucociti > 10 000/mm <sup>3</sup>	15-25
VES > 15 mm/h	50-70

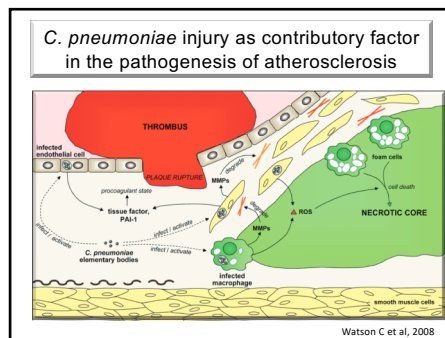
**Artrite, esantema**



*Chlamydia pneumoniae*  
A New Bug That's Full of Surprises



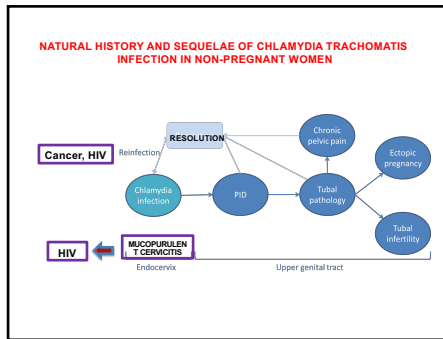
Respiratory diseases	Cardiovascular diseases	Neurological disorders	Others
Common cold	Cardioides	Headache	Lung cancer
Persistent cough	Vasculitides	Encephalitis	Non-Hodgkin lymphoma
Pharyngitis	Cardiomyopathy	Guilain-Barre syndrome	Szazary's syndrome
Sinusitis	Hypertonia	Multiple sclerosis (MS)	Erythema nodosum
Otitis media	CHD	Alzheimer's disease	Reactive arthritis (ReA)
Pneumonia	AMI	AIDS Dementia	Sweet's syndrome
Bronchitis	Stroke		Conjunctivitis
COPD	TIA		Iritis
Sarcoidosis			Uveitis
Asthma			



C. Trachomatis  
stesso ciclo biologico  
ma altre patologie

Trachoma is the world's leading cause of blindness.  
More than 150 million people,  
Most are children

Polmonite da C. trachomatis



**PSITTACOSI-ORNITOSI**  
*C. psittaci*

**Trasmissione:** respiratoria (Uccelli domestici, piccioni, pappagalli, canarini, ecc)

**Complicanze:** miocarditi, tromboflebiti, meningoencefaliti, tiroiditi, compromissione epatica e renale

**Coxiella burnetii**

**Trasmissione:** Respiratoria (polveri da animali di stalla)  
Alimentare (latte non pastorizzato, carne cruda)  
Transcutanea (pelli, lana, incidenti di laboratorio)  
Morso da zecche infette

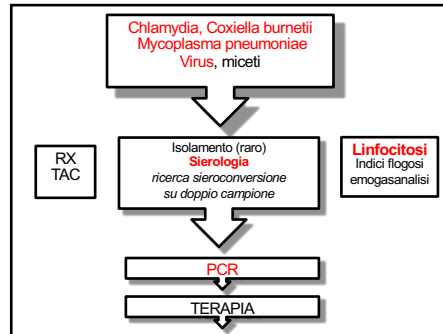
**Gruppi a rischio**

Addetti al macello (compresi ispettori delle carni e gli addetti alla manutenzione);

Personale veterinario  
Trasportatori di animali;  
Personale di laboratorio che sono coinvolti nella cultura di *C. burnetii*

Lavoratori agricoli e Tosatori lana

**Profilassi:** controllo animali da allevamento, vaccinare il bestiame, pasteurizzare il latte, isolamento dell' uomo malato.



**Terapia polmoniti atipiche**

**Macrolidi**  
Clarithromicina, Azitromicina

**Tetracicline**  
Doxiciclina

**Chinolonici**  
Ciprofloxacina, Levofloxacina

Filadelfia, 1976: 200 casi, 29 morti (avavano presentato ad una conferenza nel Belview Stratford Hotel). Il patogeno fu identificato e chiamato "*Legionella Pneumophila*"

**Legionellosi**

**Etiologica- anatomopatologica**  
Polmoniti Alveolari  
Polmoniti Interstiziali

**Classificazione epidemiologica**  
Polmoniti Comunitarie  
Polmoniti Nosocomiali  
Polmonite dell' ospite immunocompromesso

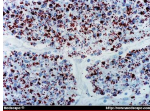
**Etiologia**

- 40 specie descritte
- 12 coinvolte in malattie umane
- 90% delle malattie umane sono causate dalla "*Legionella Pneumophila*"
- esistono 18 sierogruppi di *L.*
- la maggior parte delle malattie sono causate dal sierogruppo 1
- nel sierogruppo 1 sono presenti 5 sottogruppi di *L.*
- Altre (*L.micdadei*, *bozemanae*, *dumoffii*)



### Legionella Pneumophila

- Batteri intracellulari Gram-
- Aerobi con flagelli polari
- Muller-Hinton+Hb
- Crescono lentamente in agar cioccolato
- Non noti i fattori di patogenicità
- Non producono tossine

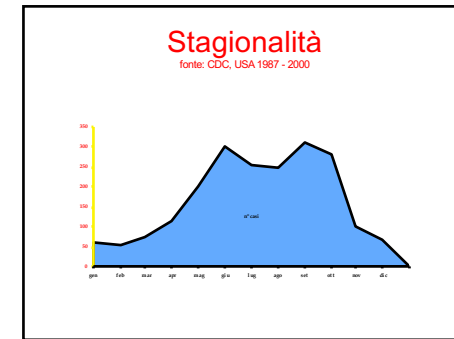


- "habitat" ottimale: acqua da 25 a 55 ° C
  - docce, piscine, torri di raffreddamento
  - umidificatori dei respiratori
  - nebulizzatori
  - strumenti per Oz terapia....
  - importanza delle condizioni
  - predisponenti e età

### Malattia dei Legionari "nosocomiale"

- **FATTORI di rischio**
- anestesia generale
- Intubazione
- Steroidi





## L. pneumophila

Febbre di Pontiac

Malattia dei Legionari

### Febbre di Pontiac

- incubazione 24 - 48 ore
- risoluzione spontanea 2-5 gg

RX torace negativo.

Sintomi simil-influenzali

- malessere generale
- febbre
- tosse
- diarrea ....

### Legionellosi

In U.S.A.: oltre 25.000 casi/anno di cui il 95% non diagnosticato

**Fattori di rischio:** età avanzata, fumo di tabacco, BPCO, insufficienza renale + emodialisi, situazioni di immunodepressione (neoplasie, forme ematologiche maligne, diabete, uso di steroidi o trapianti d' organo)

**Mortalità:** 10-13%; 30% nei casi con grave insufficienza respiratoria

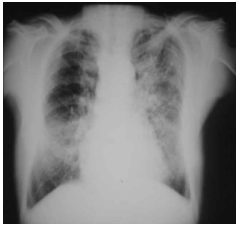
- **Incidenza:** 4,3/casi 1.000.000/anno
- **Incubazione** 5 - 6 giorni
- Clinica: polmonite con esordio brusco, mono o bilaterale, dolore toracico, cefalea, tosse secca, tachipnea
- **Rx torace:** forme lobari, interstiziali, altro

Laboratorio: Iposodiemia, Ipofofatemia, ↑ PCR, PCT

**MANIFESTAZIONI EXTRAPOLMONARI (COMPLICANZE)**

- o **Neurologiche** (confusione, ottundimento del sensorio)
- o **Gastrointestinali** (nausea, vomito, diarrea, melena)
- o **Renali** (↑ creatinemia; proteinuria, ematuria, cilindruria, ecc)
- o **Epatiche** (↑ aumento transaminasi, bilirubina, ecc)

### Diagnosi



"suspected in middle aged to older men who smoke and drink"

Metodo	Specificità (%)	Sensibilità (%)
Coltura	99,9*-100	80
<b>Evidenza dell'Antigene Urinario</b>	95-99	80-95
Sierologia: aumento del titolo anticorpale	96-99	70-80
Sierologia: titolo unico§	50-80	70-80
Evidenza del microorganismo con IF	96-99	25-75
PCR	98	99

Chlamydia, Coxiella burnetii  
Mycoplasma pneumoniae  
**Legionella pneumophila**  
Virus, Miceti

RX  
TAC

Isolamento (raro)  
**Sierologia, Ag urinario**  
ricerca sieroconversione  
su doppio campione

Linfocitosi  
Indici flogosi  
emogasanalisi

PCR/Rt-PCR

TERAPIA

## Terapia

Sensibilità

- Macrolidi (1a scelta.)
- Fluorochinoloni (1a sc.)
- Rifampicina (1- 2a sc.)
- Tetraciclina (2a sc.)
- Cotrimossazolo (2a sc.)
- Imipenem (2a sc.)

Resistenza

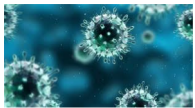
- Aminosidi
- Glicopeptidi
- Penicilline
- Cefalosporine

## Polmoniti interstiziali

Mycoplasma  
Chlamydia pneumoniae  
Chlamydia psittaci  
Chlamydia trachomatis  
Coxiella burnetii (Febbre Q)  
Legionella pneumophila  
Francisella tularensis

- Orthomixovirus
- Co-Av (SARS)
- MERS (New CoAv)
- H5N1 (influenza aviaria)
- H1N1 (influenza suina)
- Morbillo
- VZV
- Coxsackie A
- Adenovirus
- Virus influenzale
- Parainfluenza (1, 3)

## INFLUENZA



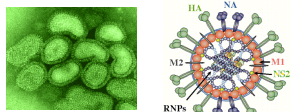
## ORTHOMIXOVIRUS

- Virioni di 100-200 nm di diametro di forma sferica  
- Simmetria elicoidale  
- Pericapside lipidico con proiezioni

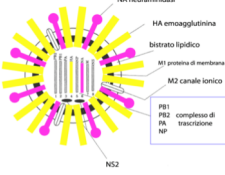
**Recettività**

Uomo  
Suino, cavallo  
Poli, tacchini, anatre, quaglie, oche, volatili marini  
Anfibi, Cetacei  
Focidi

80% (HA) emoagglutinina  
20% (NA) neuroaminidasi



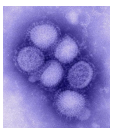
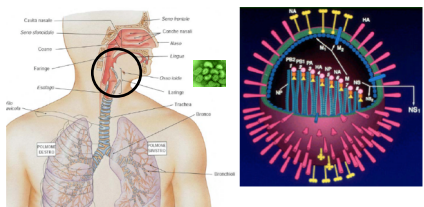
## Orthomixovirus



**Resiste a bassa T°**

- +4 - 8° C
- 20° C
- 80° C

**Sensibile**  
a T° ambiente  
al calore (56° C per 30')  
a PH acido  
a solventi dei lipidi  
a disinfettanti

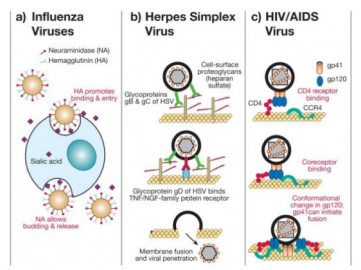
Adsorbimento (HA)  
Penetrazione (NA)  
Necrosi cellule ciliate  
Risposta immunitaria (anti-HA-NA)

## How Virus Attack Host Cells

**a) Influenza Viruses**  
Neuraminidase (NA)  
Hemagglutinin (HA)  
NA promotes binding & entry  
HA promotes binding & entry  
NA allows budding & release

**b) Herpes Simplex Virus**  
Cell-surface proteoglycans (heparan sulfate)  
Glycoprotein gB of HSV binds TNF/NG2-family protein receptor  
Membrane fusion and viral penetration

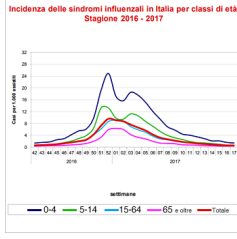
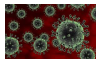
**c) HIV/AIDS Virus**  
gp41  
gp120  
CD4  
CD4 receptor binding (CCR5)  
Coreceptor binding  
Conformational change in gp120, gp41 initiates fusion

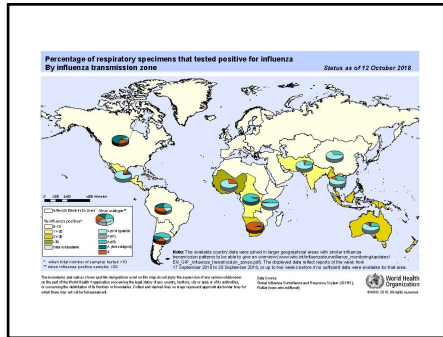


ITALIA

2016-17 A/H3N2  
Tea 15 e 20 mila morti

Ottobre 2018  
Isolamento di A/H3N2 in una 27enne di Parma  
Al 31 Ottobre=71.000



### Virus Influenzali

**Virus di tipo A:** circolano nell' uomo e in altre specie animali. Suddivisi in sottotipi in base alle proteine HA (16 sottotipi) e NA (9 sottotipi).  
Possibili *antigenic drift - antigenic shift*

**Virus di tipo B:** presenti solo nell' uomo, non esistono sottotipi. Possibile *antigenic drift*

**Virus di tipo C:** presente nell' uomo, nel cane, nel suino, non esistono sottotipi (infezione asintomatica o simile al raffreddore). Non è responsabile di epidemie.

### Variazioni antigeniche dei virus Influenzali

Deriva antigenica ("antigenic drifts")  
Sono piccole modificazioni (puntiformi) del genoma virale, più frequenti in HA che in NA, che generano CEPPI differenti di virus influenzale. Avvengono sia per il tipo A (max) che per tipo B.

### Variazioni antigeniche dei virus Influenzali

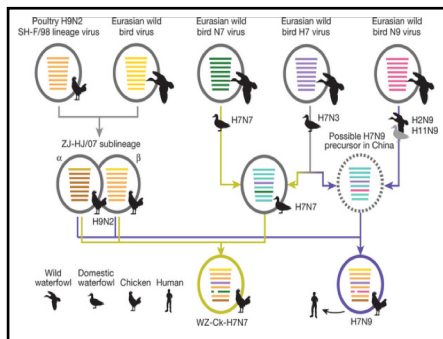
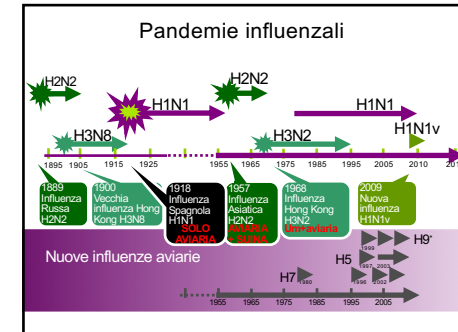
Spostamento antigenico ("antigenic shifts")  
Sono modificazioni maggiori del genoma virale, che danno origine a SOTTOTIPI di virus influenzali completamente differenti da quelli circolanti in precedenza. Avvengono solo per il virus influenzale di tipo A e riguardano i geni per l' antigene HA o per l' antigene NA.

### I Grandi Shifts Antigenici del "Passato"

**1918-19, "Spagnola"** [influenza A(H1N1)], provocò il più alto numero di morti per influenza: 20-50 milioni di persone nel mondo, per più del 50% adulti giovani e in salute.  
Fonte: Possibile emergenza da ospite suino o aviario di un virus mutante H1N1  
Origine geografica: sconosciuta

**1957-58, "Asiatica"** [influenza A(H2N2)], circa 70.000 morti solo negli USA.  
Fonte: Possibile co-infezione di un ospite animale con Virus umano H1N1 e virus aviario H2N2  
Origine geografica: Cina

**1968-69, "Hong Kong"** [influenza A(H3N2)], provocò circa 34.000 morti negli USA. Il virus A(H3N2) circola ancora oggi.  
Fonte: Alta probabilità di co-infezione di un ospite animale con Virus umano H2N2 e virus aviario H3N sconosciuto  
Origine geografica: Cina



### Spagnola 1918



Solo Aviaria

### SPAGNOLA

Agosto 1918: 100.000 morti alla settimana

Ottobre 1919: scomparsa della malattia

In totale 20.000.000 di morti in 18 mesi

Letalità 2.5% (altre epidemie 0.1%)

Ruolo importante delle sovra-infezioni

Emergency hospital, Camp Funston, Kansas 1918

INFLUENZA STAGIONALE	INFLUENZA PANDEMICA
1. I ceppi virali stagionali sono in parte già "conosciuti" al sistema immunitario	1. Ceppo virale totalmente nuovo, nessuna o minima protezione immunitaria
2. Sintomi: febbre, tosse, dolori articolari. Talvolta in soggetti a rischio possono insorgere complicanze che in gravi casi portano al decesso (es. polmonite).	2. Possibile il coinvolgimento multiorgano, complicazioni rapide e gravi, alta mortalità.
3. La vaccinazione viene condotta all'inizio della stagione influenzale sulla base di ceppi isolati e individuati in anticipo	3. Data la natura del nuovo ceppo virale, il vaccino non è disponibile in coincidenza dell'inizio della pandemia.
4. Mortalità relativamente bassa.	4. La mortalità è dipendente dalle caratteristiche patogenetiche del ceppo emergente.

### Raffreddore o Influenza

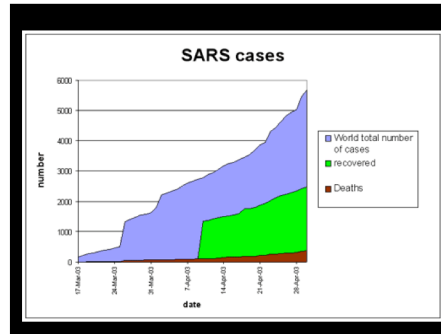
SINTOMO	RAFFREDDORE	INFLUENZA
Febbre	Rara	< 38°C esordio brusco
Mal di Testa	Raro	Forte
Stanchezza	Leggera	Forte e Precoce
Tosse	Rara	Persistente
Rinite	Caratteristica	Non Frequente
Starnuti	Frequenti	Non frequenti
Gola Arrossata	Caratteristica	Non frequente
Dolori Muscolari	Rari	Frequenti



### SARS...2003

Dal sud della Cina si diffonde in 8 mesi in 29 paesi nei 5 continenti, principalmente per via aerea.  
circa 9.000 casi e 916 morti!

L'enorme crescita commerciale della Cina e la globalizzazione, hanno facilitato il movimento di agenti patogeni in tutto il mondo assieme a merci e persone



Febbre > 38°C, con brivido, cefalea  
Dolori muscolari e malessere generalizzato  
Lieve affanno  
Diarrea (10-20% dei casi)

Dopo circa 2-7 giorni dall'infezione

Tosse secca  
Dispnea  
Ipossia

### Diagnosi

Isolamento, VERO cells  
PCR e real-time PCR

Sierologia (ELISA IGG and/or IGM, IFA)

### Terapia

Ribavirina  
(Antibiotici ampio spettro)

### DEFINIZIONE DI CASO SOSPETTO

UNA PERSONA CHE PRESENTI UNA STORIA DI:

- FEBBRE SUPERIORE A 38° C;
- UNO O PIU' SINTOMI RESPIRATORI, COME TOSSE, RESPIRO BREVE ED AFFANNOSSO;
- PROVENIENZA DA ZONE "SOSPETTE"

### DEFINIZIONE DI CASO PROBABILE

- UN CASO SOSPETTO CON RADIOGRAFIA DEL TORACE INDICATIVA DI POLMONITE O DI ARDS;
- UNA PERSONA CON MALATTIA RESPIRATORIA NON SPIEGATA, CON ESITO LETALE, CON ESAME AUTOPTICO CHE DIMOSTRI UNA PATOLOGIA DA ARDS SENZA CAUSE IDENTIFICABILI.

Transmission of the Severe Acute Respiratory Syndrome on Aircraft

- > 40 voli studiati per eventuali passeggeri Co-Av infetti.
- > 5/40 voli associati a probabile trasmissione in 37 passeggeri.
- > maggior parte dei passeggeri seduti entro le cinque file dal Caso Indice.

Olsen et al. NEJM 2003





