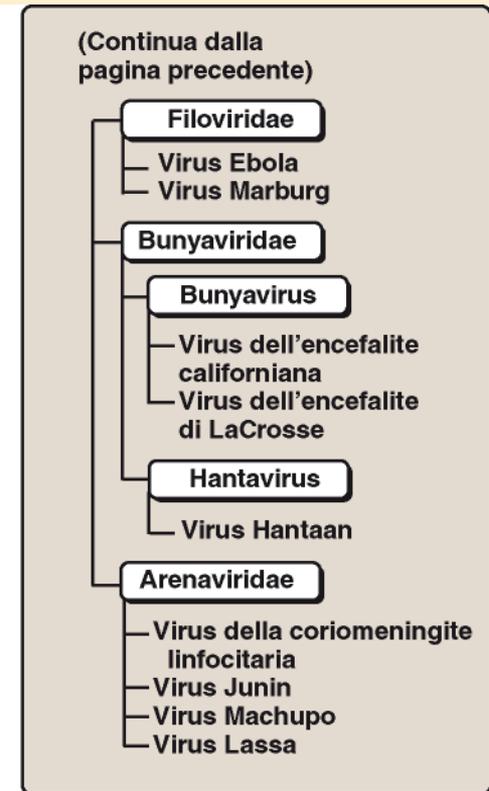
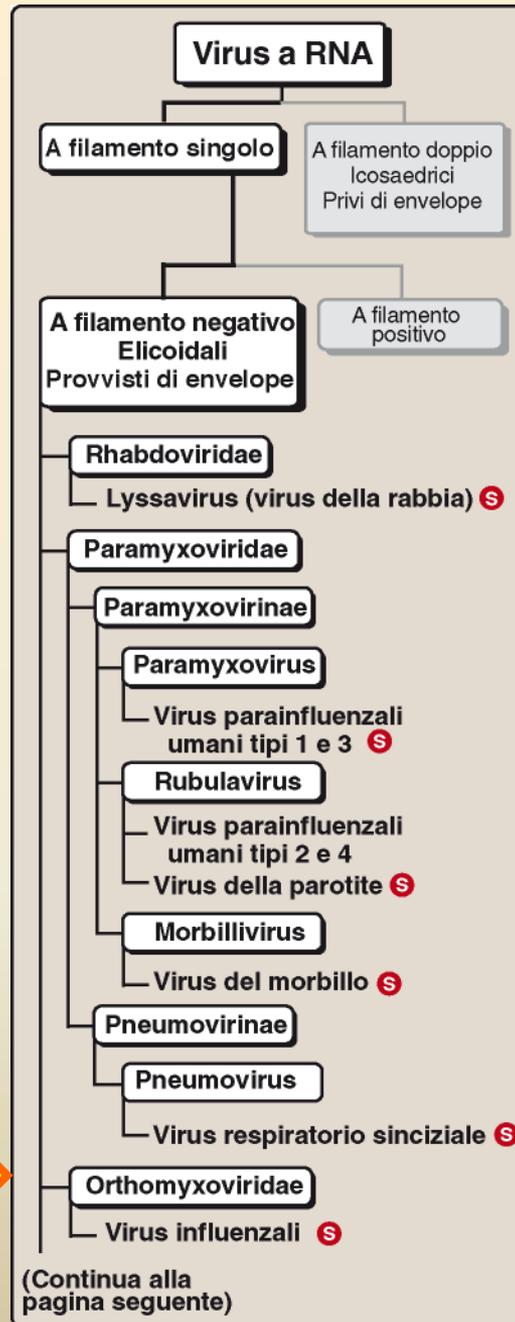


VIRUS

• ssRNA(-)

• con ENVELOPE



FAMIGLIA ORTHOMIXOVIRIDAE:

Virus dell'influenza

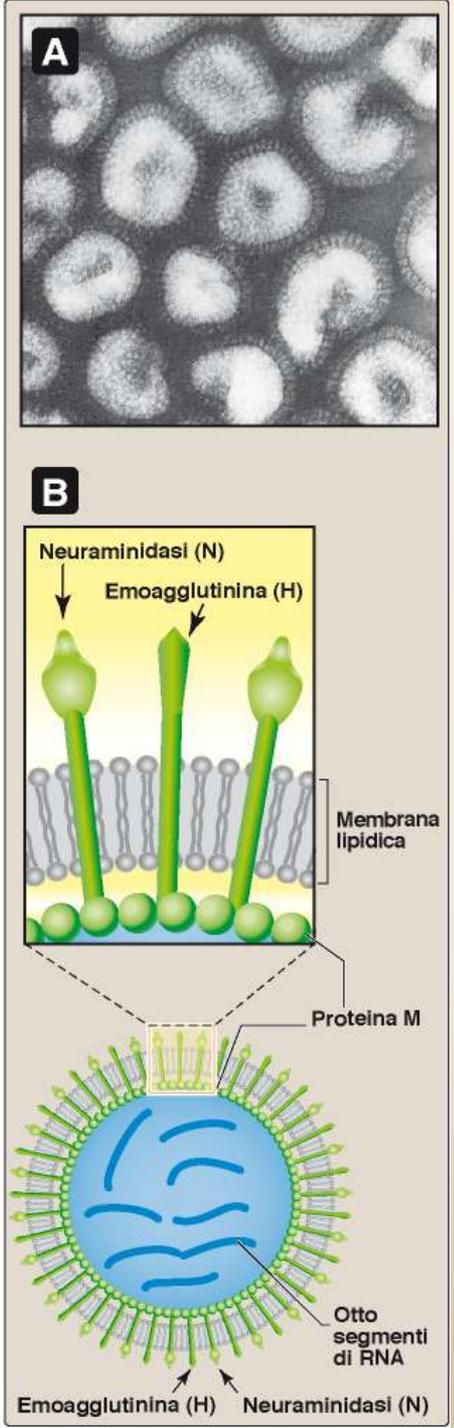
Virioni pleomorfi (spesso forma **sferica**)
Nucleocapside simmetria **elicoidale**,
con **envelope**.
Diametro 80-120 nm.

Genoma ssRNA(-), segmentato (8)

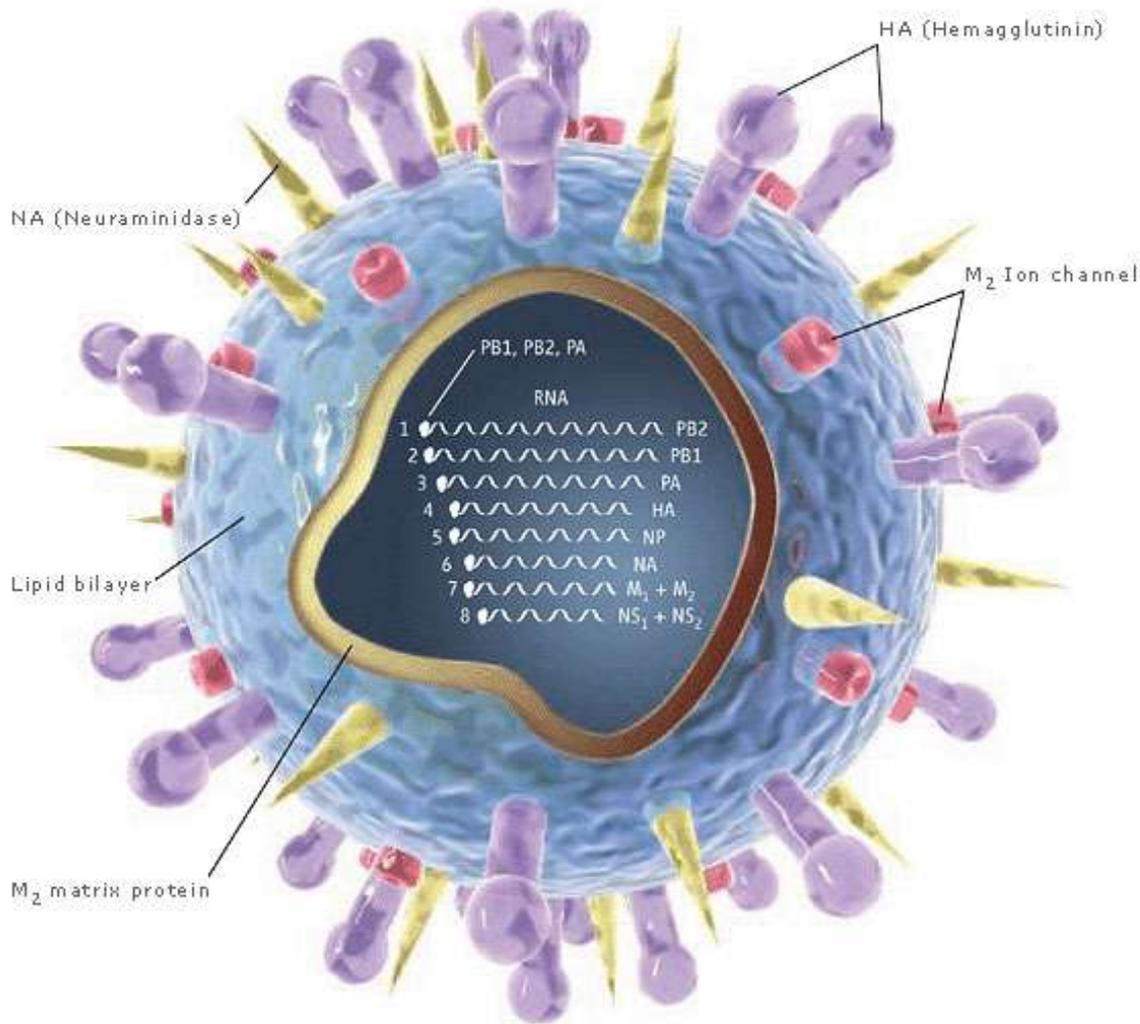
Proteine glicosilate di superficie: **emoagglutinina**
(proteina H) e **neuraminidasi** (proteina N)

3 tipi: A, B, C

- **Tipo A.** Circola sia nell'uomo che in altre specie animali (24 sottotipi isolati finora).
- **Tipo B.** Solo nell'uomo (no sottotipi).
- **Tipo C.** Generalmente non dà sintomi o solo un comune raffreddore.



ORTOMYXOVIRUS: struttura



Nucleocapside **elicoidale**.

Genoma: **8 frammenti**,
ognuno codifica 1 proteina,
eccetto i frammenti 7 e 8
(codificanti rispettivamente
per M1-M2 e NS1-NS2).

Complesso trascrittasi
associato al genoma (PB1,
PB2, PA).

Matrice costituita dalle
proteine M1 e M2 (canale
ionico).

Envelope: Ag di superficie
NA e HA.

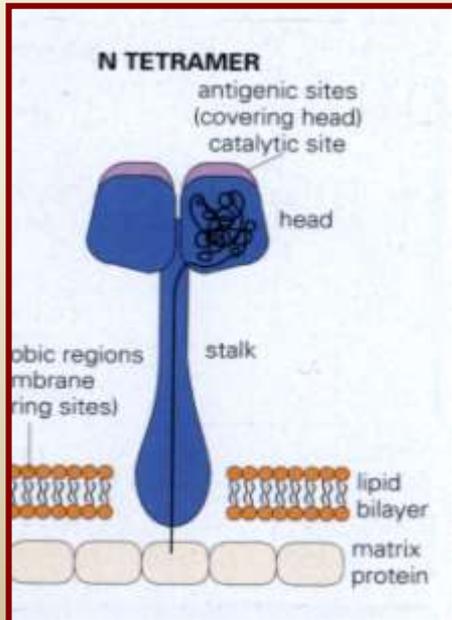
ORTOMYXOVIRUS: Ag superficie

NEUROAMINIDASI (NA):

Fase di ingresso: **degrada il muco** (ac. neuroaminico) → Il virus può raggiungere le cellule sensibili.

Fase di egresso: taglia i residui di acido sialico a cui sono attaccate le particelle virali neoformate, consentendo il **rilascio del virus**.

9 diversi tipi antigenici, ma solo **N1 e N2** sembrano circolare nella popolazione umana. **Ab contro NA non prevengono la malattia, ma riducono la gravità.**

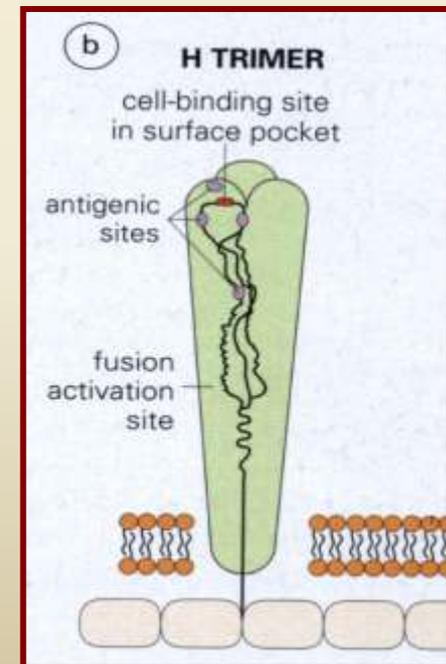


EMOAGGLUTININA (HA):

Fase di ingresso: **lega il R**, l'acido sialico della membrana cellulare. Si lega anche ad essudati, liquidi biologici e a glicoproteine sieriche (inibitori aspecifici).

15 diversi tipi antigenici, ma solo **H1, H2 e H3 e H5**, sembrano circolare nell'uomo, gli altri si trovano spesso in ceppi aviari.

Ab contro HA proteggono dall'infezione.



ORTOMYXOVIRUS: Ag superficie

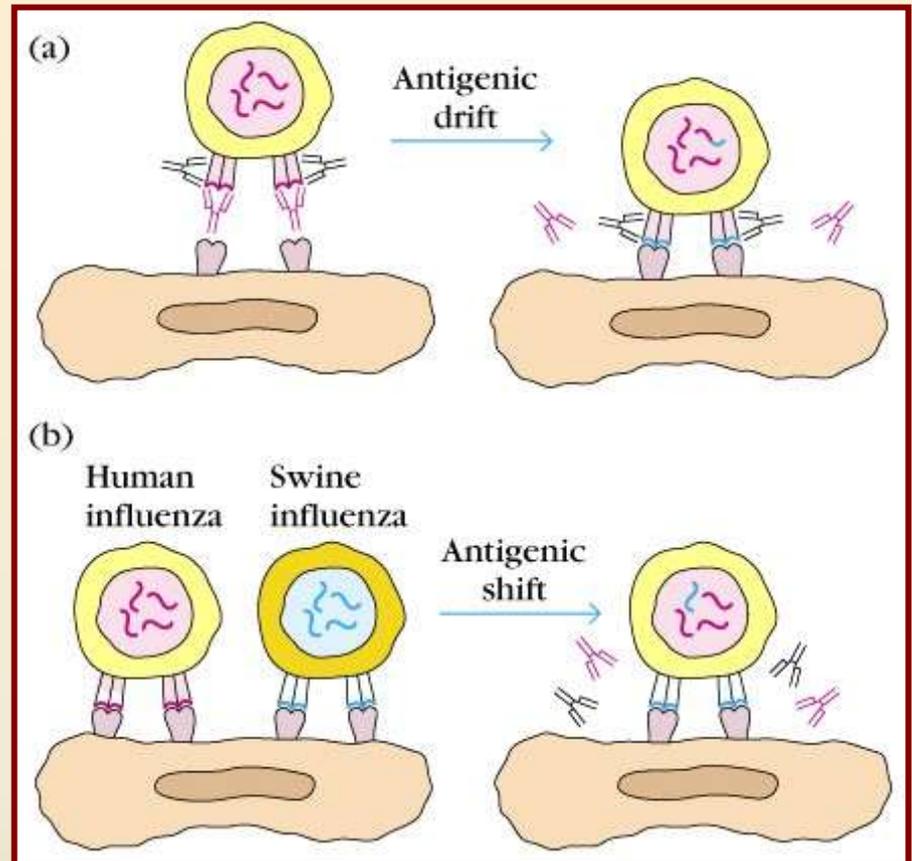
HA e NA possono variare i propri caratteri antigeni!

Antigenic DRIFT: modificazioni leggere e frequenti (mutaz. puntiformi) → gli Ab reagiscono più debolmente verso gli Ag.

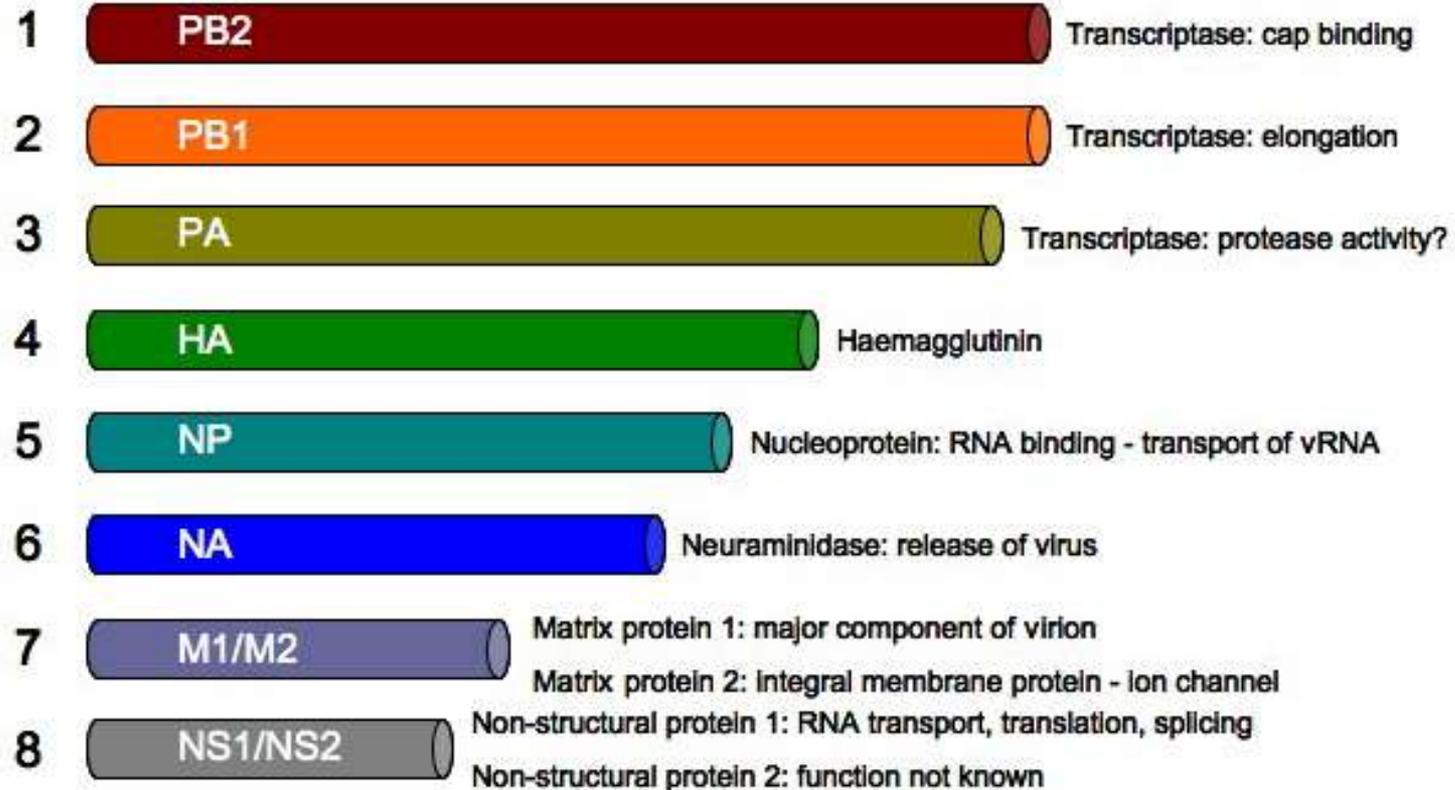
Antigenic SHIFT: drastico cambiamento di Ag, per riassortimento genico. Virus umani e animali (maiale, uccelli) possono infettare simultaneamente la stessa cellula → sostituzione

di un intero segmento di RNA che codifica HA o NA → virus ricombinanti, causa di epidemie e “pandemie”.

Pandemia = epidemia che coinvolge rapidamente tutti i paesi del mondo.



ORTOMYXOVIRUS: genoma



ORTOMYXOVIRUS: replicazione

Adsorbimento: HA (VAP) si lega a acido sialico (R) → ingresso mediante **endosoma** → fusione con lisosoma → pH acido → cambia la conformazione di HA e viene esposta la porzione **fusogena**.

Uncoating, trasporto del genoma nel **NUCLEO** (necessità innesco).

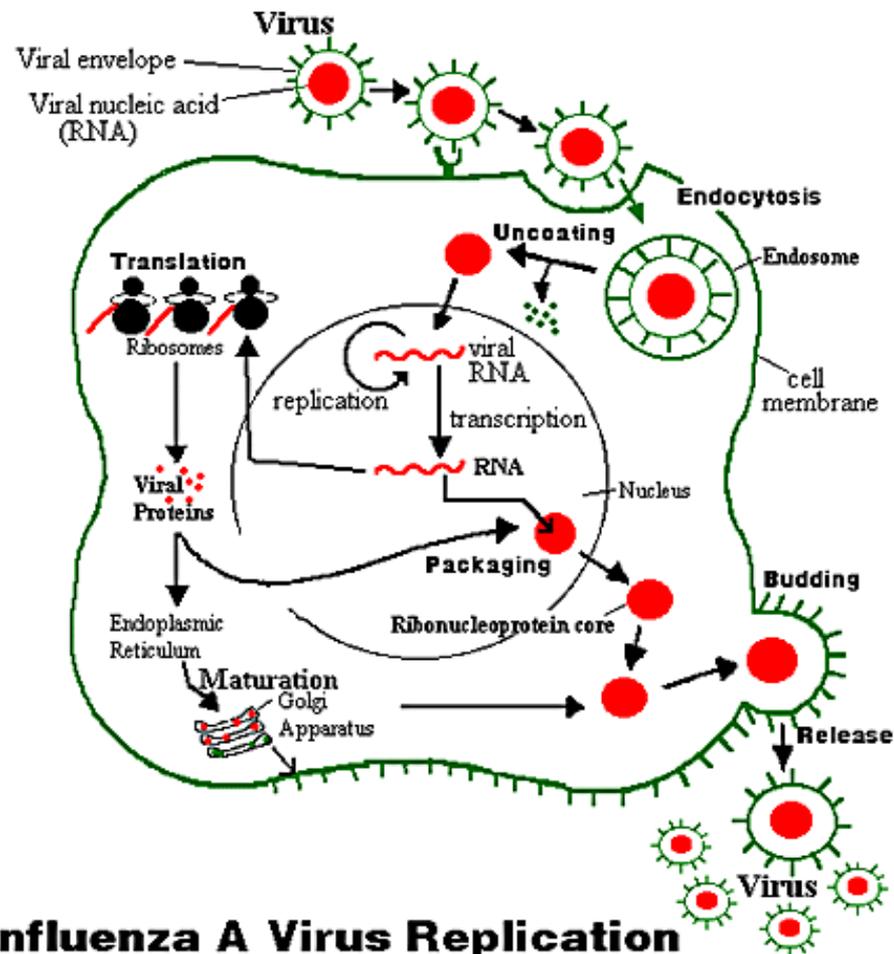
Trascrizione a RNA(+) ad opera di **RpRd** trasportata nel virione.

RNA(+) che rimane nel nucleo → stampo per RNA(-)(RpRd).

RNA(+) (=mRNA) che va nel citoplasma → proteine.

Assemblaggio nel nucleo, acquisizione dell'envelope per gemmazione attraverso membrana plasmatica.

La NA taglia i residui di acido sialico, liberando i virioni neoformati (circa 8 h dopo infezione).



Influenza A Virus Replication

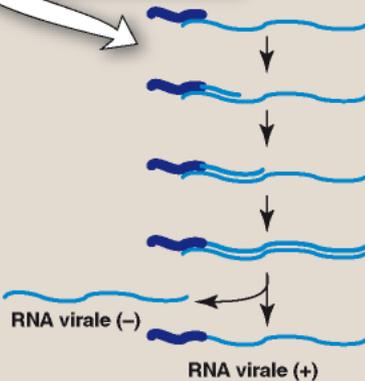
1 Le proteine P virali scindono le sequenze 5' terminali, lunghe 10-13 nucleotidi, dall'mRNA della cellula ospite.

5' CAPPUCCIO: mRNA della cellula ospite con cappuccio 3'

RNA virale (-)

CAPPUCCIO

2 I frammenti oligonucleotidici sono poi utilizzati come innesco per la sintesi degli mRNA virali.



Traduzione in proteine virali nel citoplasma

3 In tal modo, ciascun mRNA virale è composto da una breve sequenza 5' di RNA contenente un cappuccio metilato, derivata dall'ospite, legata ad una sequenza di RNA più lunga, codificata dal virus, la quale corrisponde per lunghezza al segmento genomico da cui è stata trascritta.

La replicazione avviene nel nucleo, in quanto la *RpRd* del virus ha bisogno di usare le **sequenze cap degli mRNA cellulari come innesco**.

Gli mRNA virali forniti di “cap” vengono tradotti in proteine nel citoplasma (**cap stealing**).

Quelli che restano nel nucleo sono usati come stampo per sintesi RNA genomico a polarità (-), che viene poi assemblato a formare i nucleocapsidi.

NB – L’inserimento durante l’assemblaggio è spesso errato (11 segmenti per virione), perciò si forma un piccolo numero di particelle complete (8 segmenti) e numerose particelle difettive.

ORTOMYXOVIRUS: infezione

TRASMISSIONE: goccioline aerosol, 10^5 - 10^6 virioni per gocciolina. Il virus predilige clima fresco (inverno). Virus con envelope, quindi facilmente inattivato da detergenti, essiccamento e ambiente acido.

Incubazione 18-72 h. Replicazione nel tratto respiratorio (desquamazione epiteli respiratori: facilita adesione batteri)



MALATTIA: attacchi febbrili, malessere, mialgia, mal di gola, tosse non produttiva.

Guarigione associate alla produzione di IFN e risposta cellulo-mediata. Sintomi legati all'interferone.



ORTOMYXOVIRUS: patogenesi

Malattia: INFLUENZA umana

Bersaglio del virus: epitelio del tratto respiratorio superiore.

Trasmissione per via respiratoria o contatto con secrezioni.

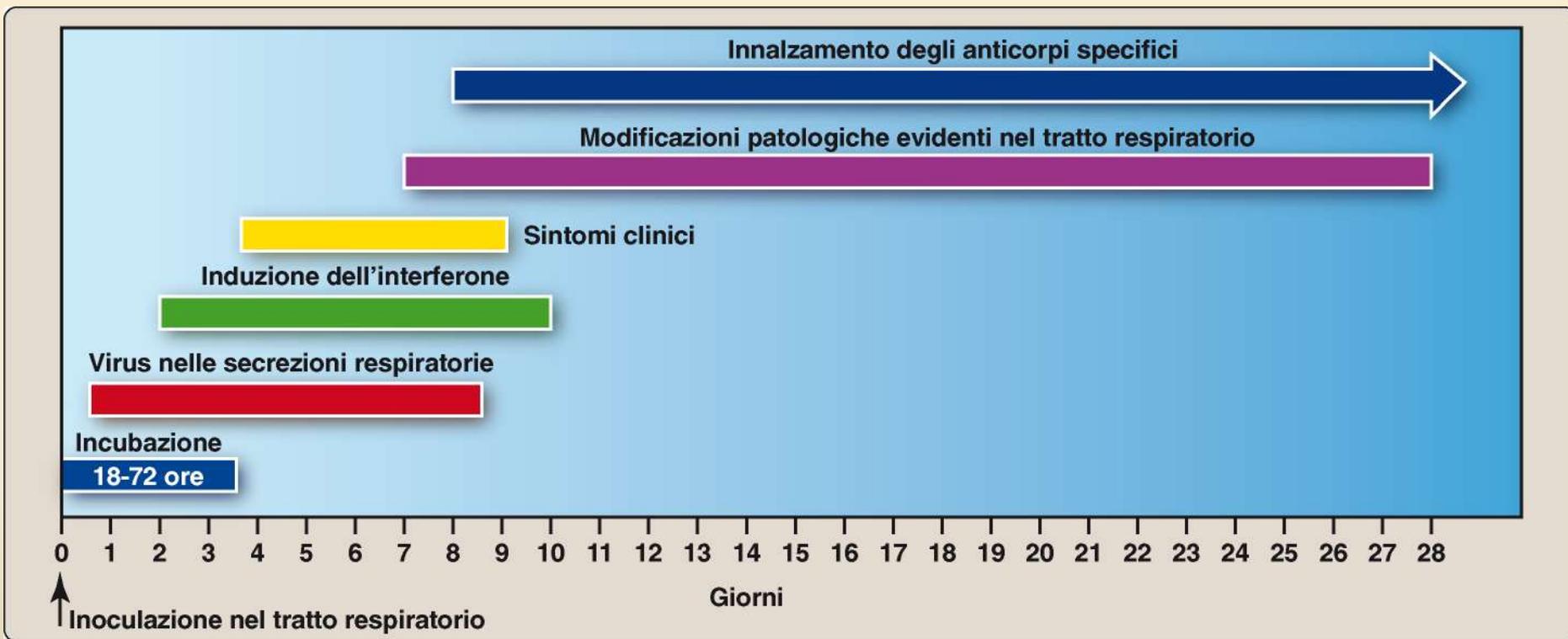
Incubazione 1-4 giorni.

Sintomi: febbre, dolori muscolari, mal di testa, tosse.

Complicazione: polmonite secondaria batterica. Il virus lisa le cellule ciliate del tratto respiratorio → diminuita resistenza all'infezione batterica.

Epidemie da A ogni 2-3 anni, da B sono meno severe; C non dà epidemie e causa sintomi minori.

Decorso clinico dell'infezione da Virus Influenza

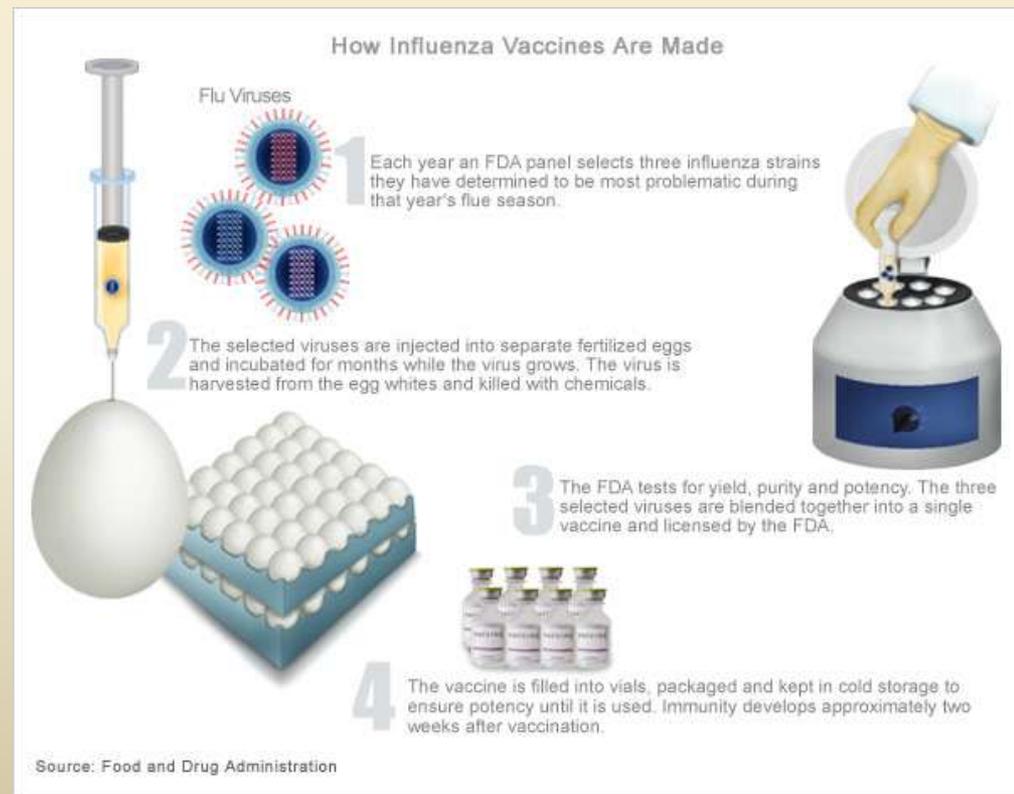


TERAPIA E PREVENZIONE

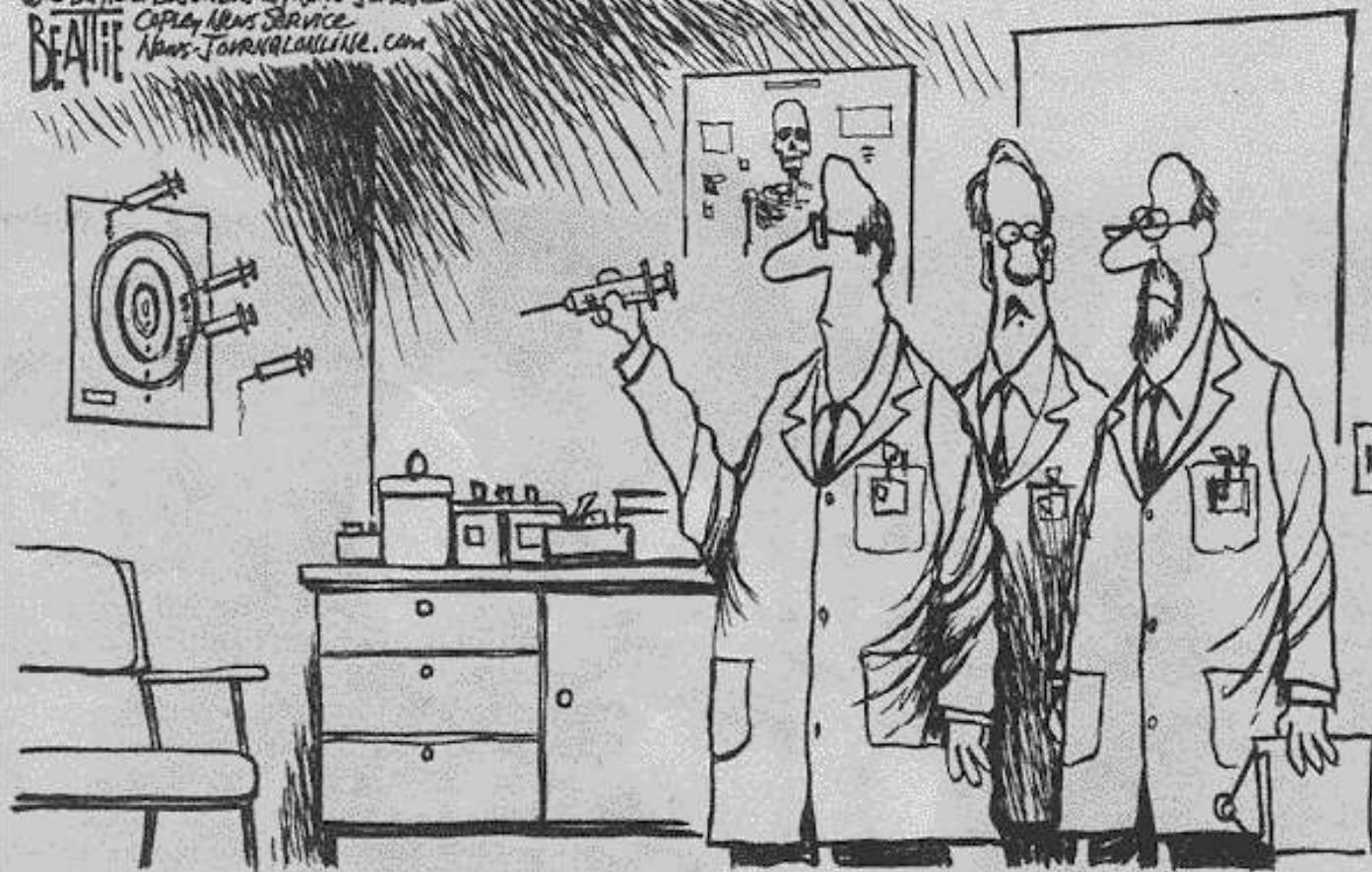
Trattamento con antivirali che inibiscono **uncoating** (amantadina, rimantadina) o azione NA durante **rilascio** (zanamivir, oseltamivir). Questi farmaci sono efficaci per la profilassi e la terapia nelle prime 24-48 ore dall'esordio dell'influenza.



Vaccino a **virus inattivato** con formalina) preparato in uova embrionate, contiene Ag dei ceppi che prevarranno nella stagione invernale che sta per iniziare (trivalente). Il vaccino inattivato trivalente può essere distinto in vaccino a virus completo, vaccino ad antigene purificato (subunit-vaccine) e vaccino frammentato (split-virus). Il vaccino inattivato può essere formulato anche con l'aggiunta di un adiuvante (MF59, liposomi) che serve per amplificare la risposta Ab dell'uomo al vaccino e che permette di impiegare quantità minori di materiale virale. E' anche disponibile un vaccino a virus attenuato, somministrabile per **spray** nasale (approvato FDA).



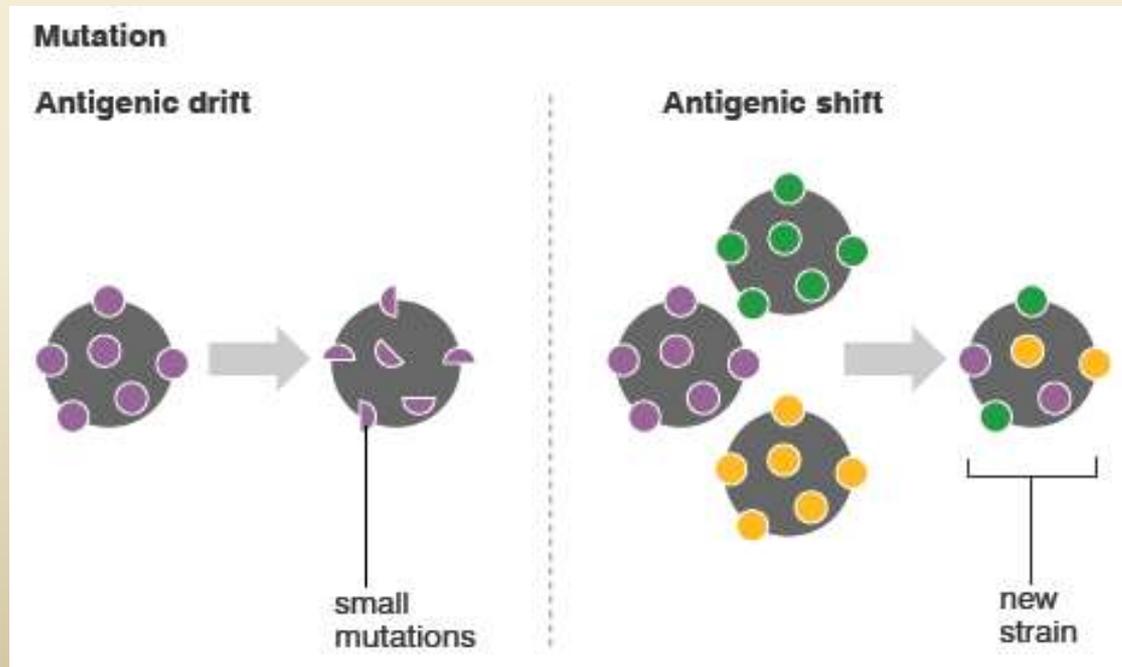
©03 DAYTON BEACH SUNDAY NEWS JOURNAL
COPYRIGHT NEWS SERVICE
NEWS.JOURNALONLINE.COM
BEATIE



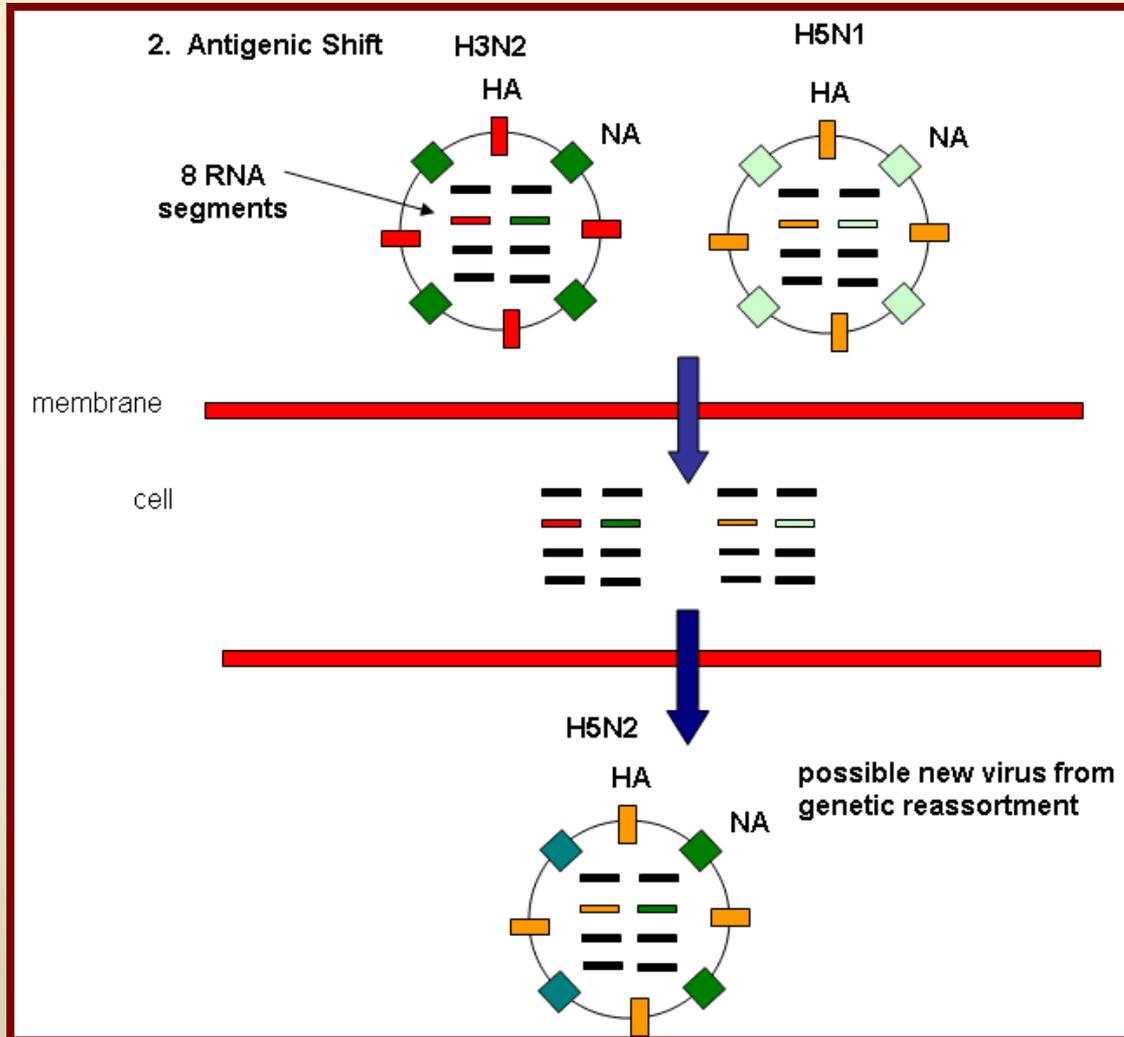
"I hate it when we're not sure we're inoculating against the right strain of flu virus."

Importante: i virus influenzali mostrano una **marcata variabilità antigenica**

1. Deriva antigenica (*antigenic drift*): graduale modifica della sequenza degli aa che compongono le proteine di superficie N e H. Dovuto a *mutazioni* puntiformi, avviene sia nei virus A che B, responsabile epidemie stagionali.
2. Sostituzione antigenica (*antigenic shift*): comparsa di un nuovo sottotipo, si verifica più di rado (ogni 10-20 anni), solo nei virus A, per *riassortimento* dei segmenti di RNA virale tra virus umani e animali (aviari o suini) o per trasmissione diretta di virus non-umani all'uomo (H5N1 a Hong Kong, 1997). Può essere responsabile di pandemie, che accadono però solo se il nuovo virus è capace di trasmettersi efficacemente da uomo a uomo.



Riassortimento genico



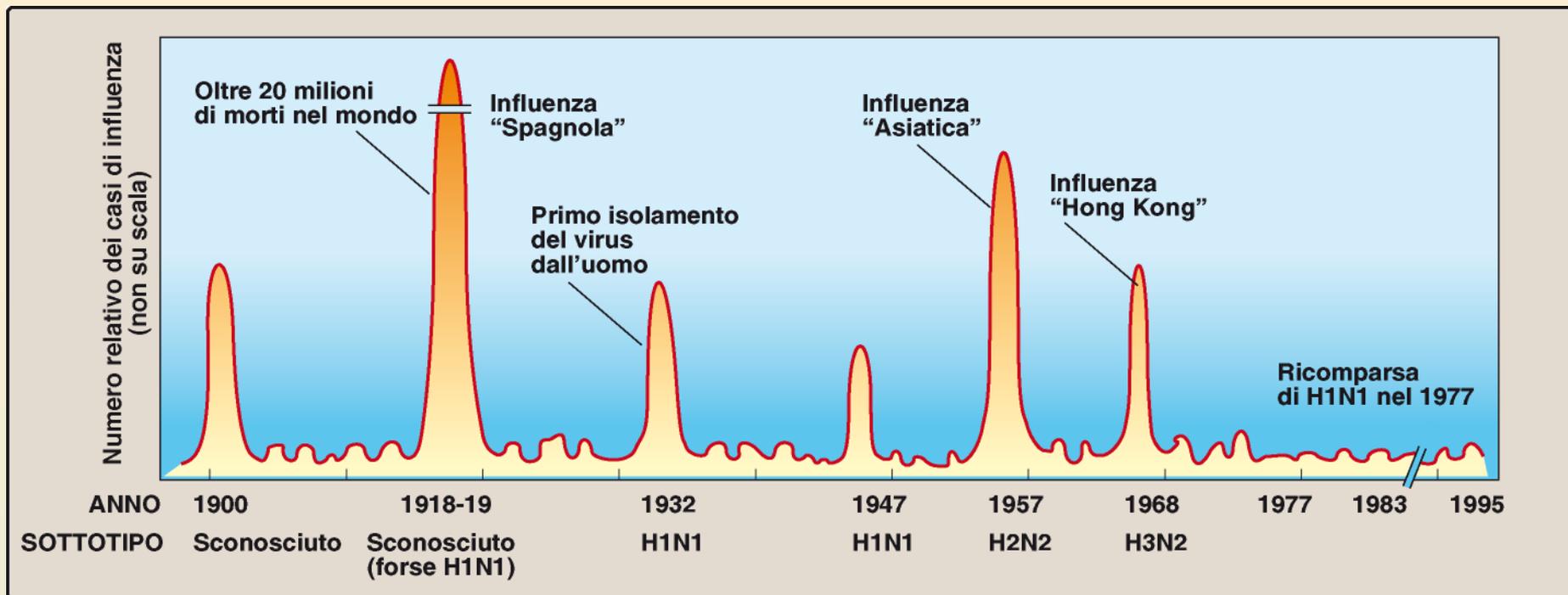
“Genetic Shift”

E' il fenomeno alla base della pandemia.

Quando virus diversi infettano la stessa cellula, la progenie può incapsidare frammenti genomici di entrambi i virus, originando un virus con diverso assetto antigenico e diverso potenziale patogenetico.

Avviene con Ortomixovirus di tipo A, che possono infettare diversi animali.

Pandemia = quando la popolazione viene infettata da un virus nuovo, per il quale non abbiamo difese immunitarie → epidemia grave



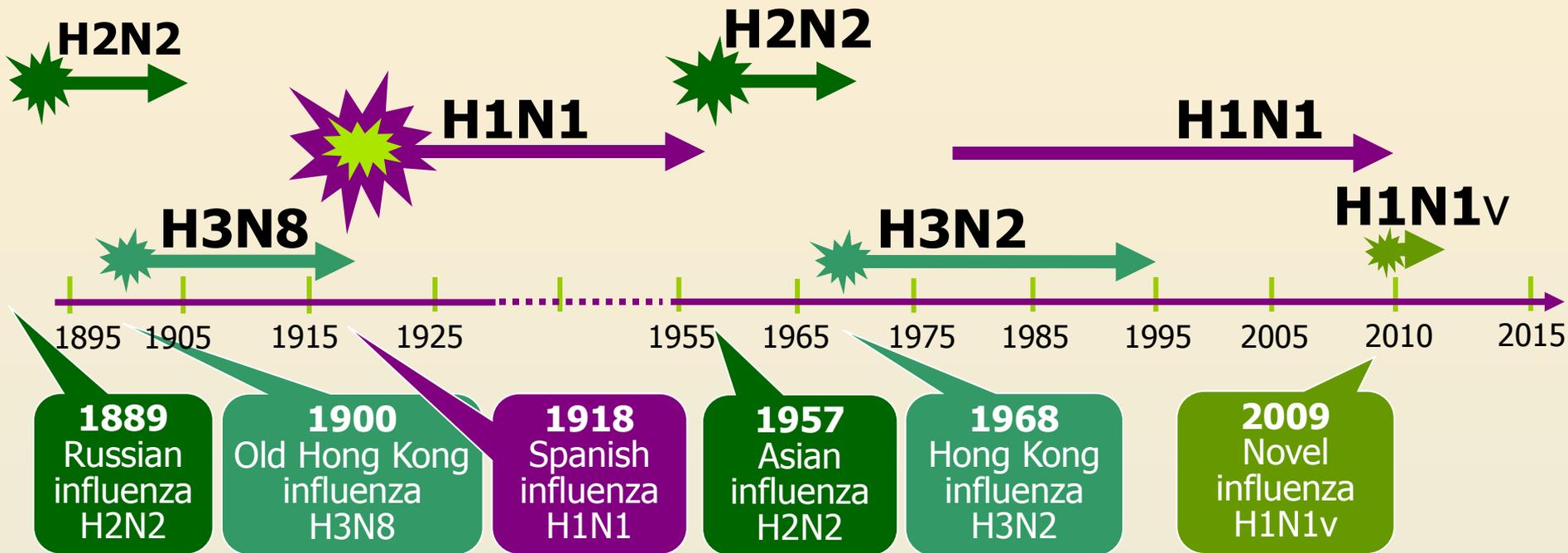
1918: **Spagnola** - 20-40% della popolazione mondiale ammalata, oltre 40.000.000 morti



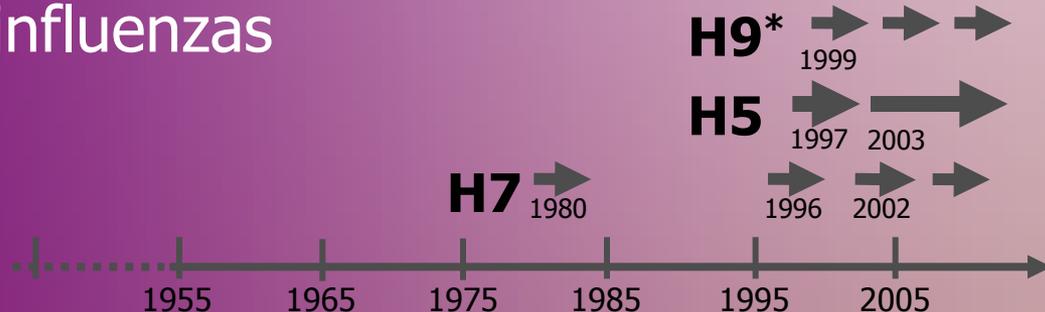
Probabilmente ibrido fra virus animali ed umani

Pandemics of influenza

Recorded human pandemic influenza
(early sub-types inferred)



Recorded new avian influenzas



Influenza: pandemia

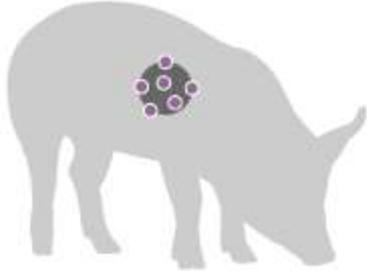
1976, USA: virus del maiale, H1N1, 1 morto
1988, USA: virus del maiale, H1N1, 1 morto
1993, Olanda: ibrido maiale/uccelli, H3N2, 2 malati
1995, UK: virus aviario, H7N7, 1 malato
1997, Hong Kong: virus aviario, H5N1, 18 casi 6 morti
1999, Hong Kong: virus aviario, H9N2, 2 casi
2003, Olanda: virus aviario, H7N7, 89 casi 1 morto **
2003, Hong Kong: virus aviario, H9N2, 1 caso
2007, Galles: virus aviario H7N2, 17 casi
2008: virus aviario, H5N1, 387 casi, 245 morti (10/09/08)

** NB: dati sierologici indicano che circa 2000 persone sono state infettate!!

Different species harbour different strains of the flu virus, for example



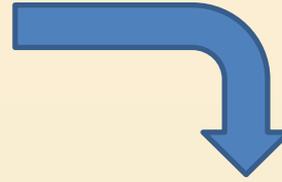
bird flu



swine flu



human flu



Antigenic shift in pigs

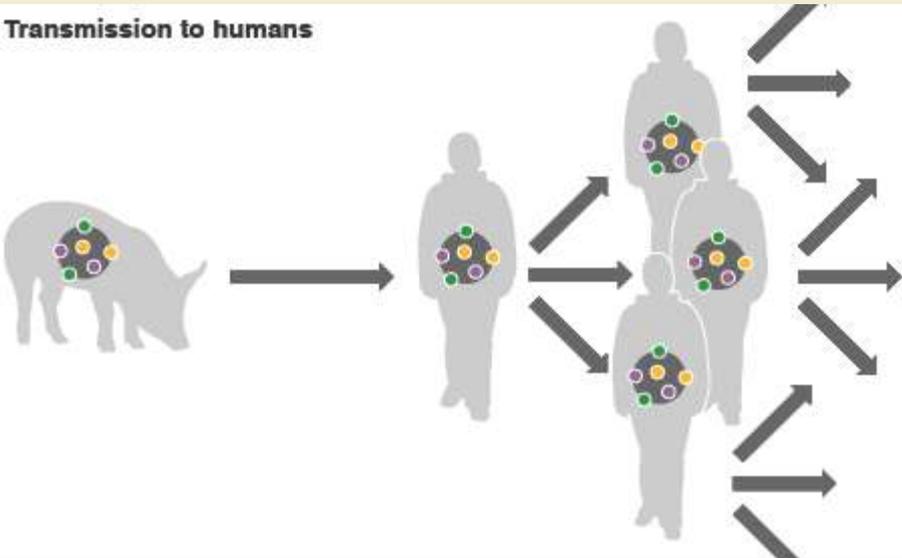
Flu viruses containing genetic material from:

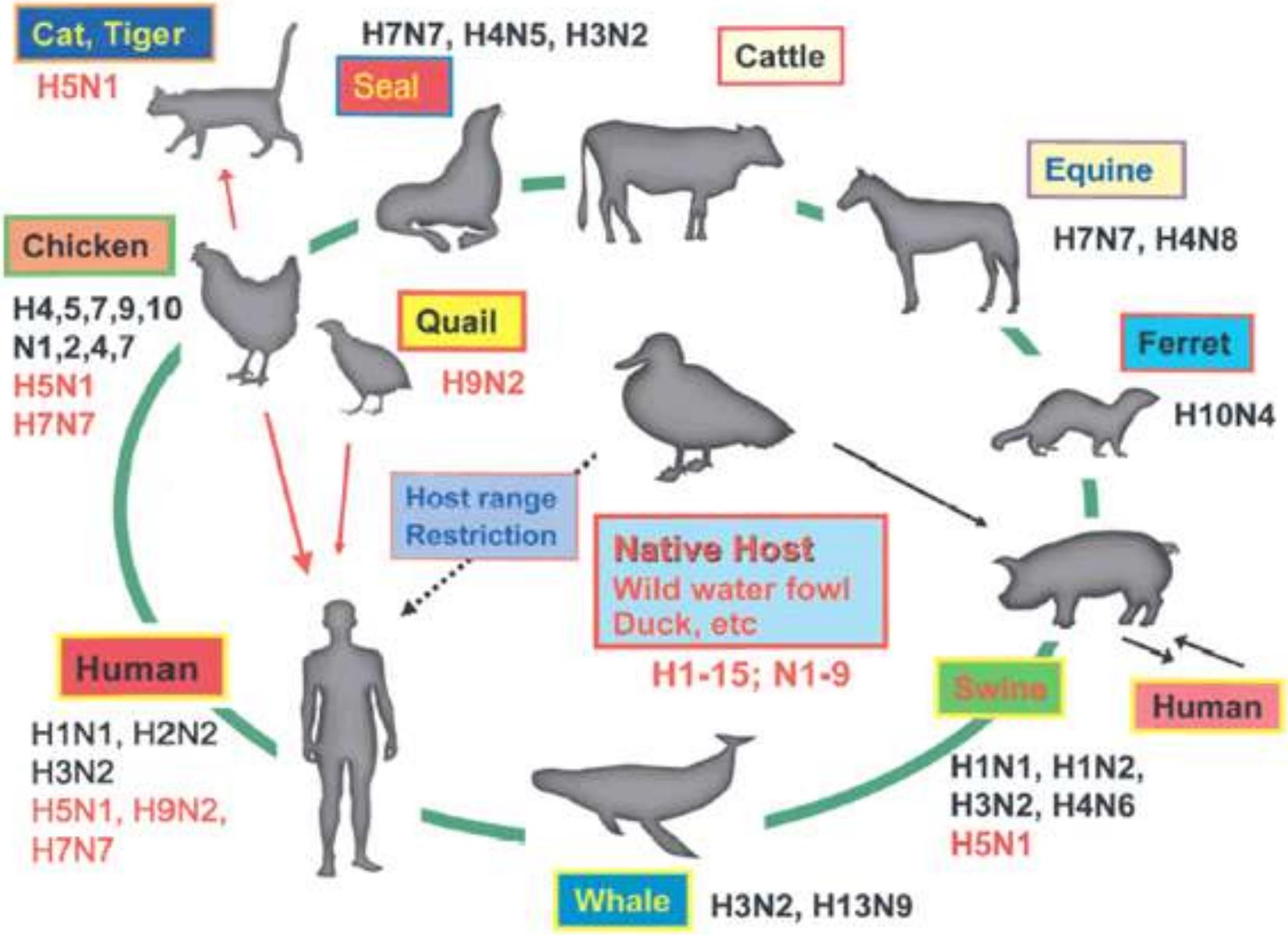
pigs + birds + humans



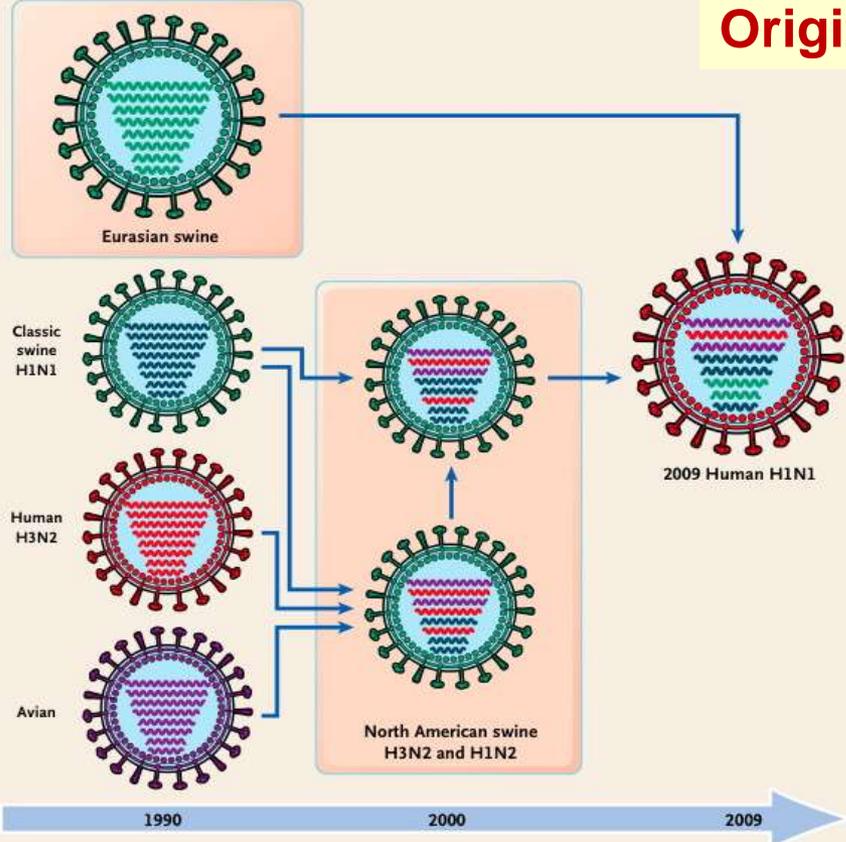
New strain

Transmission to humans





Origine H1N1 (2009): Attuale virus pandemico



... and what it could become next



VIRUS STAYS THE SAME
The H1N1 virus could stay genetically stable, remaining highly infectious but not especially deadly.

VIRUS BECOMES MORE VIRULENT
H1N1 could reassort with seasonal flu or the bird flu H5N1, potentially making it more lethal.

VIRUS DISAPPEARS
H1N1 could mutate in such a way that it becomes less transmissible, but scientists say that is unlikely.

WHO IS MOST AFFECTED?

Each strain of influenza affects age groups differently. So far, swine flu seems to primarily target the young.

SEASONAL FLU*
% of all ages hospitalized

AGE	0-4	5-9	10-17	18-49	50-64	65+
SEASONAL FLU*	16%	3%	3%	19%	15%	44%

SWINE FLU**
% of all ages hospitalized

SWINE FLU**	22%	19%	15%	31%	10%	3%
-------------	-----	-----	-----	-----	-----	----

*Based on 3,930 U.S. cases from 2007-08
**Based on 312 U.S. cases from April 15 to June 30, 2009
Sources: WHO; CDC; American Journal of Hygiene

Influenza AVIARIA

(pollo, tacchini, uccelli selvatici, ecc.)

Nei polli malattia molto grave, gastrointestinale oltre che respiratoria:

- Mortalità 100%, spesso improvvisamente senza lesioni
- Edema, tracheite emorragica, congestione muscolare, congiuntivite, lesioni renali, emorragie a livello delle mucose, e nel tessuto linfoide intestinale



Il virus sopravvive per circa 10 giorni nelle feci infettate, ma anche in acqua e suolo contaminati. Viene trasmesso sia per via respiratoria, che attraverso le feci

I Virus aviari sono distinti in due tipi, a seconda del potenziale patogenetico: basso (**LPAI**) o alto (**HPAI**). Quelli HPAI hanno nell'HA una sequenza di Aa basici che può essere attivata da molte diverse proteasi cellulari e che consente l'infezione disseminata.

I virus umani e quelli aviari LPAI vengono tagliati extracellularmente, soprattutto da tripsina, e la loro diffusione nell'ospite è limitata ai siti con le "giuste" proteasi.

Invece i ceppi aviari HPAI vengono attivati da molte altre proteasi (es: pepsina) anche intracellularmente, per cui hanno la capacità di infettare molti diversi tipi cellulari e causare infezioni sistemiche.

Molecular Basis for the Generation in Pigs of Influenza A Viruses with Pandemic Potential

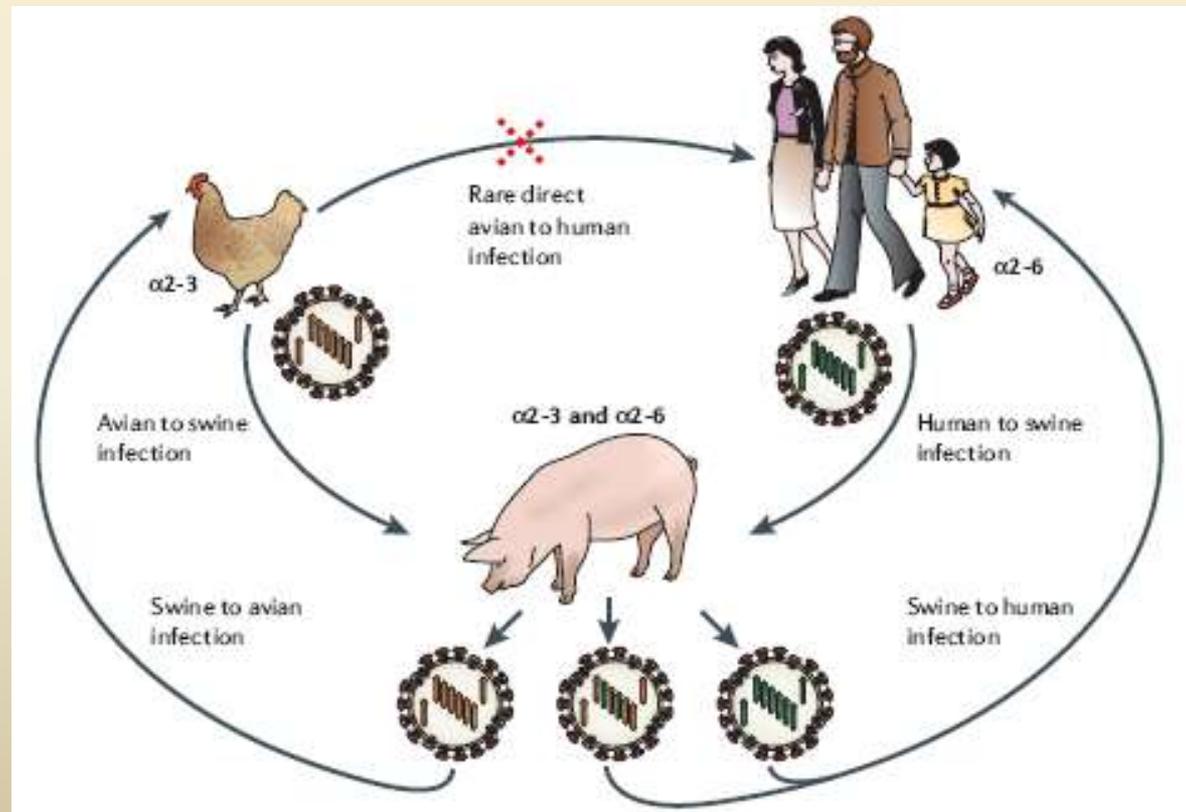
TOSHIHIRO ITO,^{1†} J. NELSON S. S. COUCEIRO,² SÖRGE KELM,³ LINDA G. BAUM,⁴ SCOTT KRAUSS,⁵
MARIA R. CASTRUCCI,⁶ ISABELLA DONATELLI,⁶ HIROSHI KIDA,¹ JAMES C. PAULSON,⁷
ROBERT G. WEBSTER,^{2,8} AND YOSHIHIRO KAWAOKA^{1,2*}

Una differenza importante fra virus umani ed aviari è rappresentata dal **recettore**:

quelli umani usano preferenzialmente **ac. sialico legato a galattosio con legame a-2,6** mentre quelli aviari usano **SA a2,3Gal**.

Le cellule dell'epitelio respiratorio dei maiali contengono entrambi i recettori, possono essere infettate da entrambi i virus dando luogo a riassortimento.

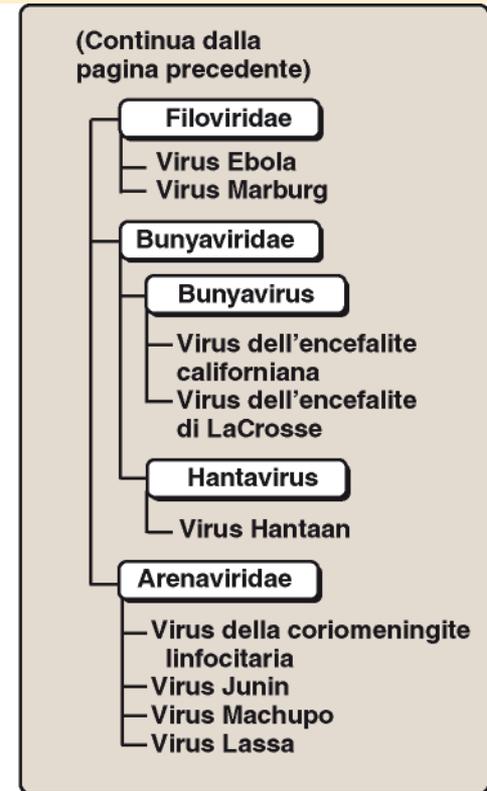
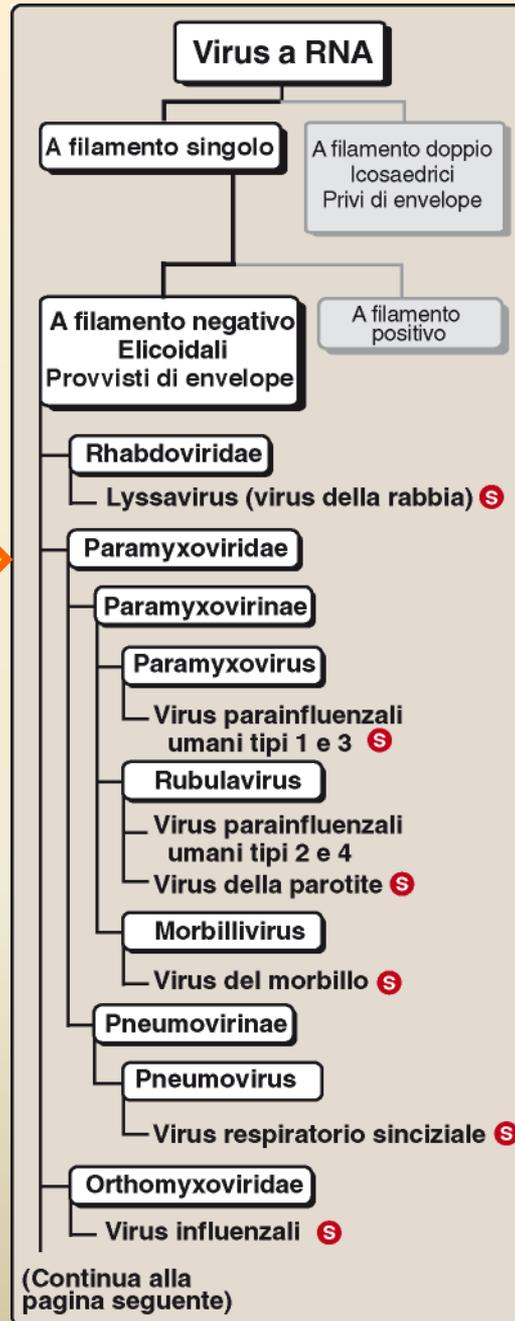
Inoltre virus aviari, cresciuti in maiali, acquisiscono la capacità di riconoscere anche il recettore umano



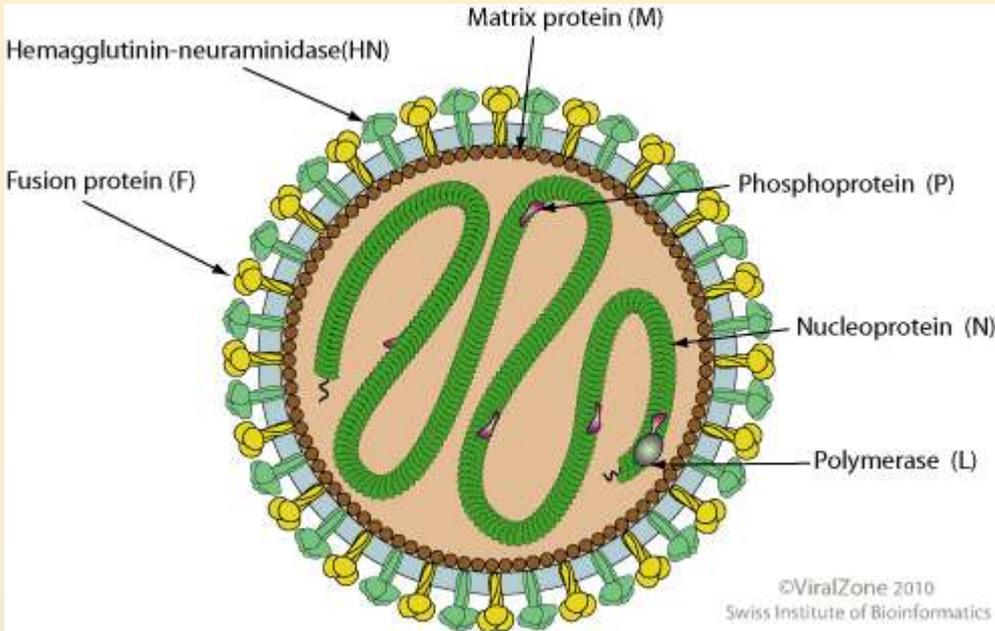
VIRUS

• ssRNA(-)

• con ENVELOPE



PARAMYXOVIRIDAE: virione

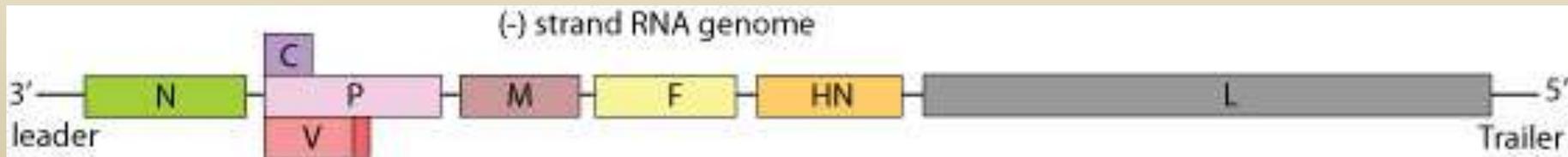


Virioni generalmente sferici, \varnothing 150-200 nm, con envelope.

Recettori cellulari:

- V. Resp.Sinc.: [Heparan sulfate](#)
- V. morbillo: [CD46](#), [SLAMF1](#)
- Nipah virus: [EFNB2](#), [EFNB3](#)
- Sendai virus: [ASGR2](#), [sialic acid](#)

Genoma: unica molecola ssRNA(-) **non segmentato**, 17-20 Kb (relativa stabilità genetica cfr. *Orthomyxovirus*). La RpRd lega i genomi incapsidati nella regione *leader*, quindi trascrive sequenzialmete ogni gene riconoscendo i segnali START e STOP che fiancheggiano i geni. Gli mRNAs sono capped e poliadenilati dalla proteina L durante la sintesi.



PARAMYXOVIRIDAE

Attività infettante labile a temperatura ambiente (2-4 ore).

Comprende 2 sottofamiglie e diversi generi:

Sottofamiglia *Paramyxovirinae*

Avulavirus

Henipavirus (*virus Hendra, virus Nipah*)

Morbillivirus (*virus morbillo*)

Respirovirus

Rubulavirus (*virus parotite*)

Sottofamiglia *Pneumovirinae*

Pneumovirus (*virus respiratorio sinciziale*)

Metapneumovirus (*recentemente isolato da bambini infettati, in cui causa una malattia simile a quella del virus respiratorio sinciziale*).

PARAMYXOVIRIDAE: proteine

➤ Glicoproteine dell'involuppo:

Proteina H, responsabile dell'attacco al R (residui di acido sialico) e con attività emoagglutinante.

Nei virus parainfluenzali e della parotite ha anche attività neuroaminidasica (proteina NH).

Nel virus respiratorio sinciziale ha solo funzione di antirecettore (proteina G) e manca l'attività emolitica.

Proteina F, responsabile della fusione e penetrazione → policariocitogena. Presente in tutti i Paramyxovirus. Attivata da un taglio proteolitico, che espone la porzione fusogena.

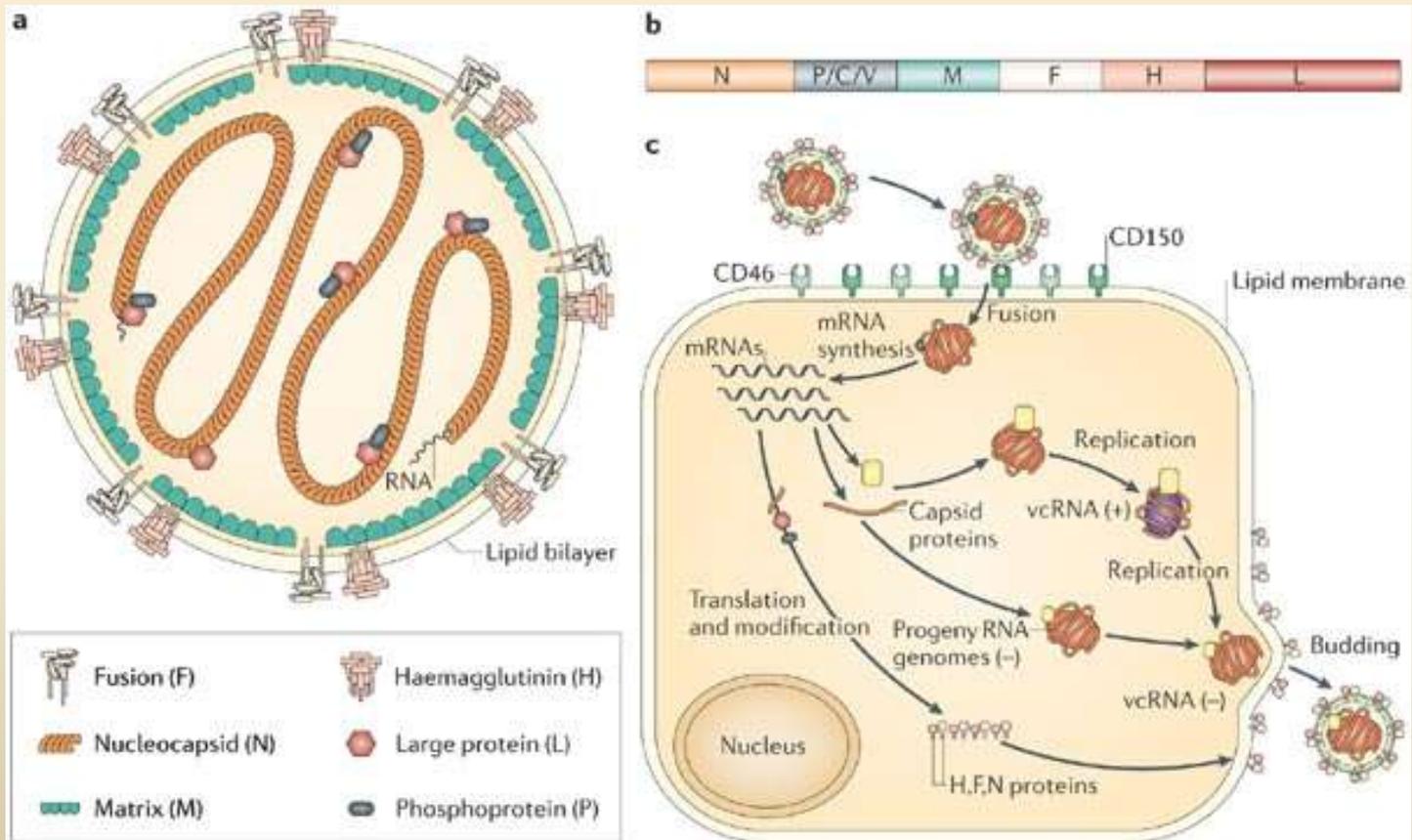
➤ Altre proteine strutturali:

Proteina M (della matrice), che forma lo strato interno dell'involuppo.

RpRd (presente nel virione).

PARAMYXOVIRIDAE: replicazione

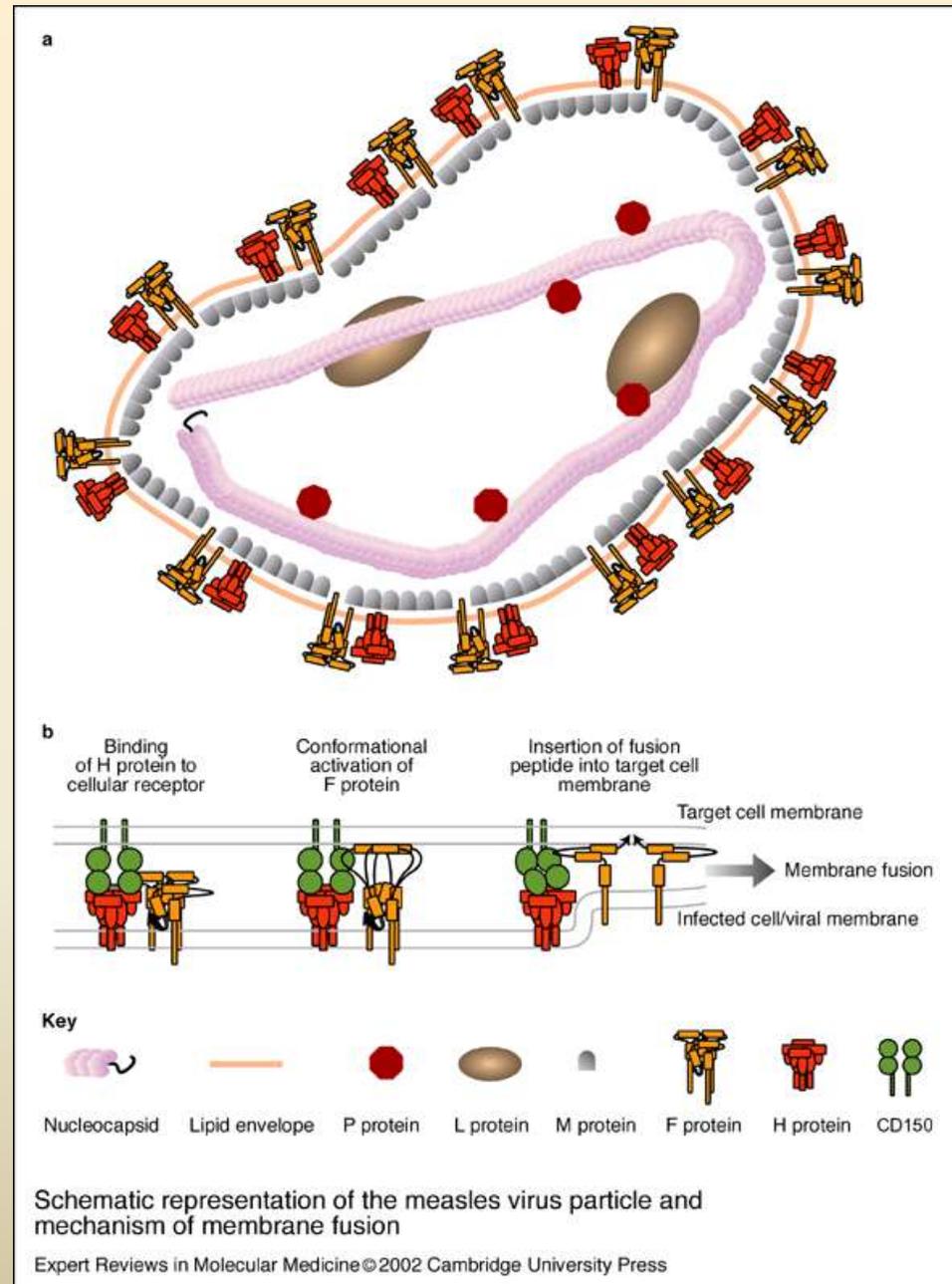
CITOPLASMATICA: il virus si lega ai R cellulari mediante le gp HN, H o G → fusione con la membrana plasmatica → rilascio del nucleocapside nel citoplasma → **trascrizione sequenziale (mRNA catted e poliA nel citoplasma)**. La replicazione presumibilmente comincia quando c'è abbastanza nucleoproteina per incapsidare i nuovi genomi. I nucleocapsidi interagiscono con la proteina M alla membrana plasmatica, e gemmano rilasciando i virioni.



Virus del Morbillo

- Famiglia **Paramyxovirus**, genere **Morbillivirus**.
- Genoma RNA(-) **non segmentato**, 17-20 Kb

Legame ai R cellulari mediante la proteina H → cambio conformazionale e attivazione proteina F → fusione con la membrana plasmatica → rilascio del nucleocapside nel citoplasma.

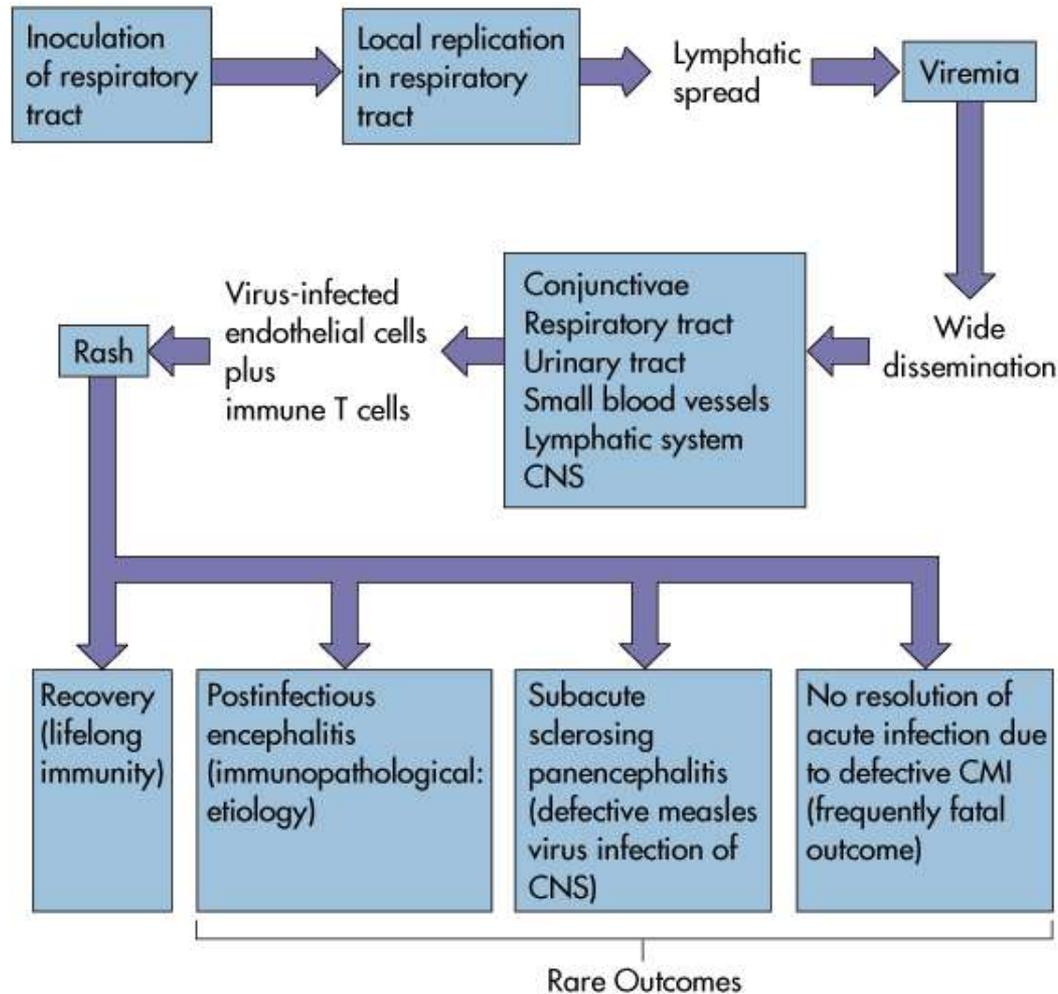


Virus del Morbillo

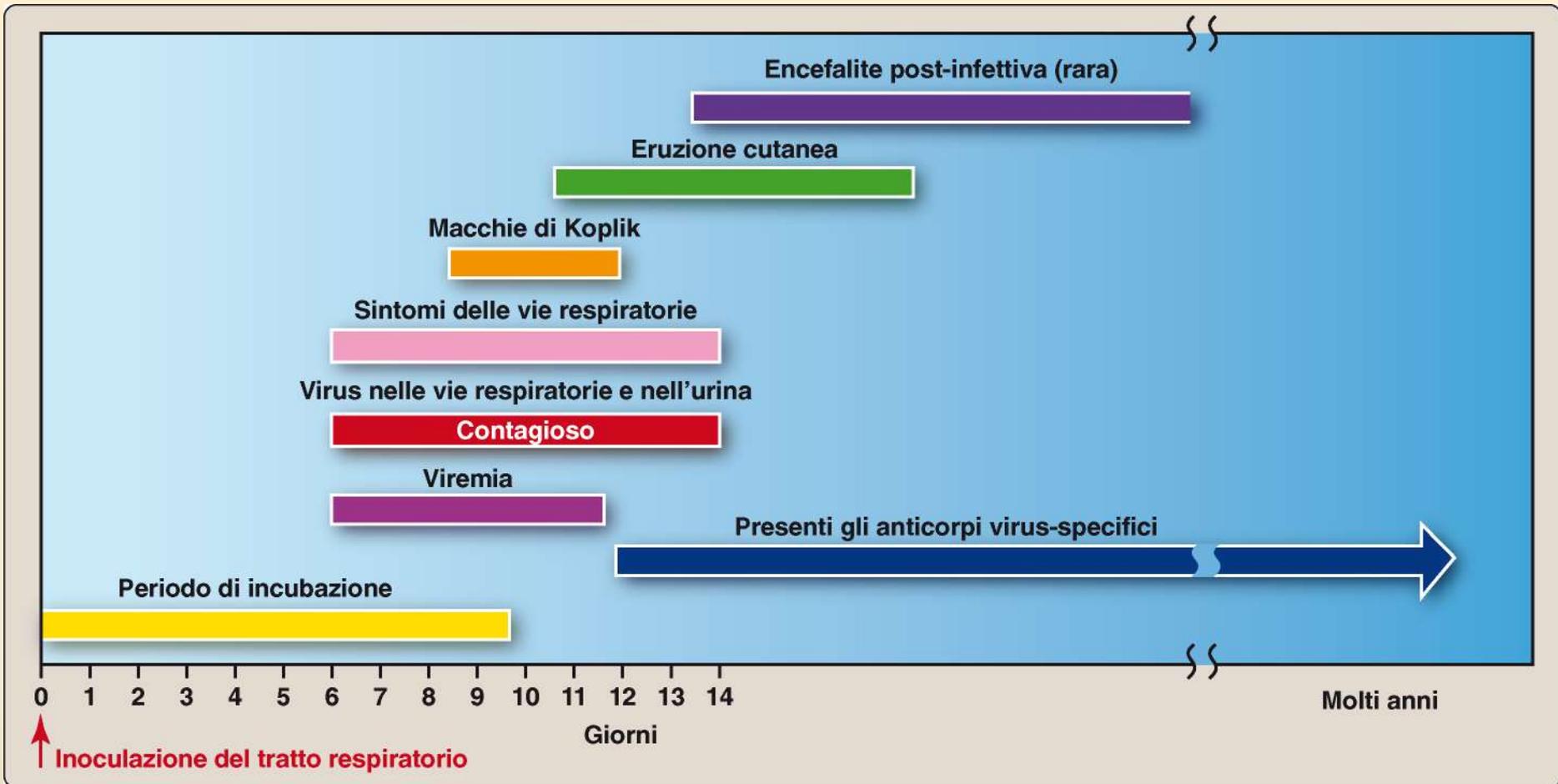
- Causa il **MORBILLO**: Malattia infettiva virale altamente contagiosa
- L'uomo è l'unico serbatoio naturale di infezione
- Trasmissione mediante **aerosol**
- Replicazione primaria seguita da disseminazione (**rash** cutaneo)



Diffusione nell'organismo del virus del morbillo



Decorso dell'infezione



Trasmissione mediante aerosol. **Sorgente di infezione: malato, elimina il virus nella fase PRODROMICA e nelle prime 24-48 ore del periodo esantemático.**

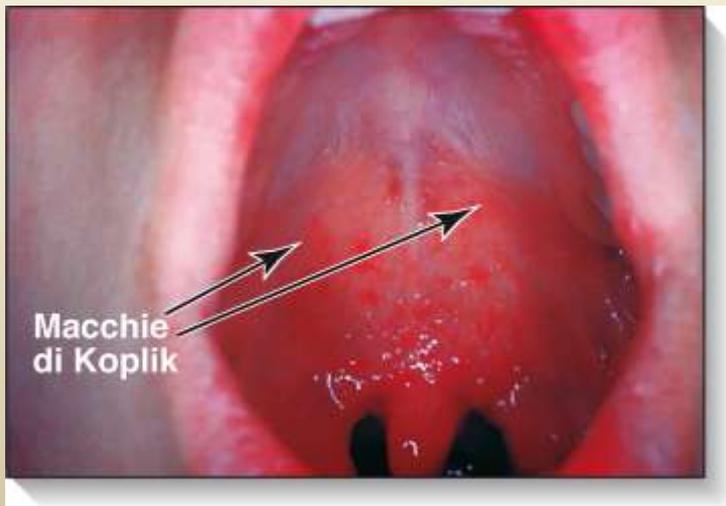
Replicazione nel rinofaringe e nei linfonodi regionali → Viremia primaria 2-3 giorni dopo l'esposizione → Viremia secondaria dopo 5-7 giorni con diffusione nei tessuti → rash cutaneo.

INCUBAZIONE: circa 10 giorni

SINTOMI: prodromi con febbre elevata e comparsa di piccole lesioni nella bocca (**macchie di Koplick**), piccole, grigio-bluestre, circondate da area rossa, scompaiono in 24 ore; poi si sviluppa il classico esantema del **morbillo**, con febbre elevata (circa 12 gg dopo esposizione, 3-4 gg dopo prodromi).

DIAGNOSI: clinica perché il quadro è caratteristico

TERAPIA: di solito non effettuata perché guarisce spontaneamente, anche se ci possono essere complicazioni respiratorie e sistemiche



COMPLICANZE

- **Otite media** (7-9%)
- **Polmonite** (1-6%). Responsabile del 60% delle morti. Polmonite virale primaria o superinfezione batterica (Stafilococco, Pneumococco, H. influenzae)
- **Encefalite acuta** (1/1000).
- **PESS** (Panencefalite Sclerosante Subacuta)(1/300.000)
- **Morte** (1-3/1000 nei paesi industrializzati; 5-15% nei paesi poveri)
- **Altre complicanze**: trombocitopenia, larino-tracheo-bronchite, stomatite, epatite, appendicite, pericardite, miocardite, glomerulonefrite, ecc.

NB – La **PESS** è una affezione rara ma fatale, si verifica in bambini diversi anni dopo l'infezione primaria → malattia neurodegenerativa causata dall'infezione **cronica** virale. Il virus ha mutazioni e riarrangiamenti a carico delle proteine M, H e F → particelle difettive → mancata espressione di antigeni nelle cellule infettate.

Caratteristiche VIRUS DEL MORBILLO

Epidemie ogni 2-3 anni.

Unico tipo antigene.

Immunità duratura.

Vaccino (virus attenuato) protegge anche dalla PESS.

Responsabile di 10^6 morti/anno in bambini di zone in via di sviluppo.

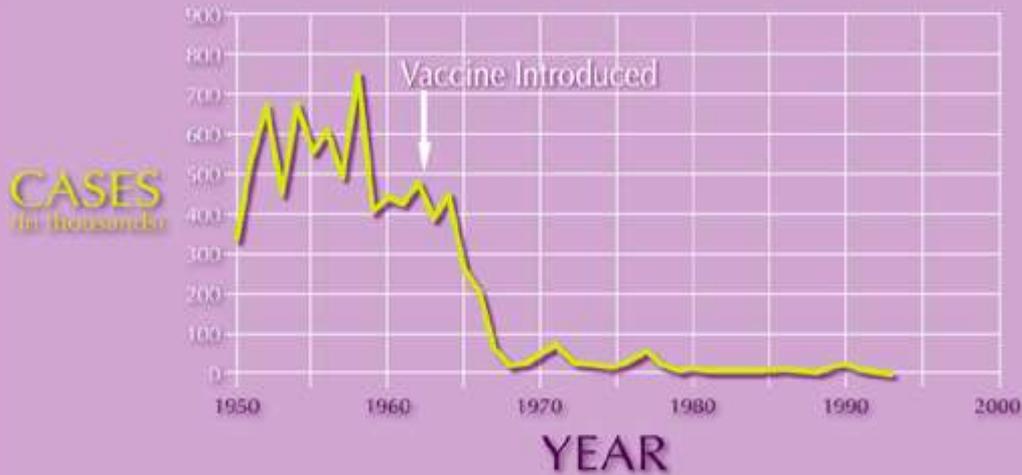
Perchè nel terzo mondo ci sono tutte queste morti?

V. del morbillo causa una **immunodepressione temporanea**, che può durare settimane. Ciò causa un **incremento della suscettibilità ad altre infezioni**, possibilità di esacerbazione di malattie croniche preesistenti (es. tubercolosi), ma anche una temporanea remissione di malattie autoimmuni (artrite reumatoide giovanile, sindrome nefrotica).

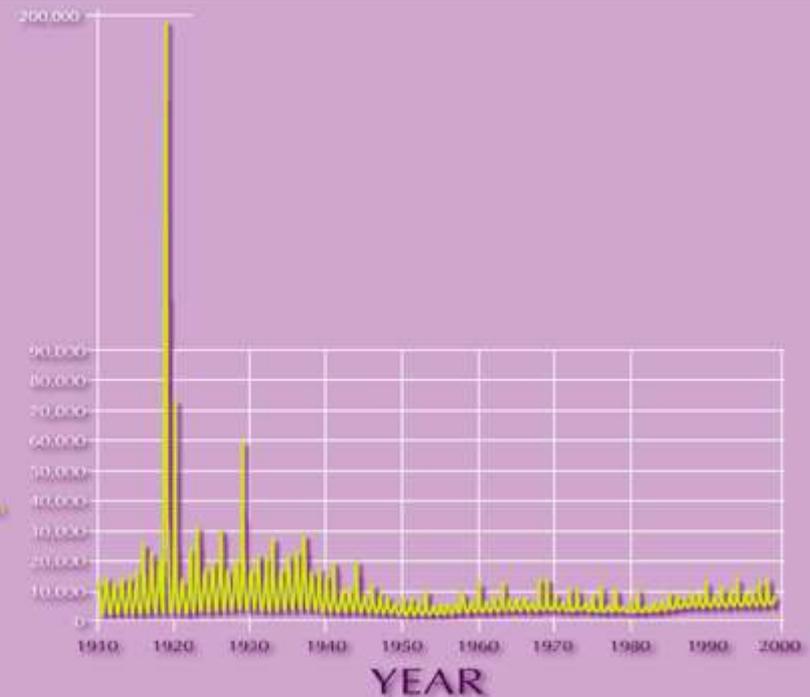
Il meccanismo dell'immunodepressione da morbillo è complesso e coinvolge almeno **3 pathways**:

- 1) DC e monociti sono infettati produttivamente dal virus, e la presentazione dell'Ag è seriamente compromessa
- 2) I livelli di linfociti CD4 e CD8 calano fino al 50% del normale (apoptosi, blocco della proliferazione)
- 3) Diminuisce la produzione di citochine

VACCINO: vivo attenuato, ottenuto in uova embrionate o colture cellulari.
Attualmente, in Italia la copertura vaccinale dei bambini è >80%, ed i casi di morbillo stanno diminuendo sensibilmente.



DEATHS
Monthly deaths from
measles &
influenza in the
United States



Virus PARAINFLUENZA

Malattia: Infez. a carico dell'epitelio delle vie respiratorie che nei bambini a volte si diffonde a trachea, bronchi, polmoni. Epidemie limitate. Infezione respiratoria acuta, simile all'influenza, di solito limitata alle vie aeree superiori. A volte bronchiti, restringimenti delle vie aeree, polmoniti.

RIQUADRO 55-5. Patogenesi dei virus parainfluenzali

Esistono 4 sierotipi dei virus.

L'infezione è **limitata alle vie respiratorie**; la malattia delle vie respiratorie superiori è più comune, ma l'infezione delle vie respiratorie inferiori può causare malattie rilevanti.

I virus parainfluenzali non sono sistemici e *non* causano viremia.

Le malattie comprendono sintomi simili al **raffreddore**, **bronchite** (infiammazione dei canali bronchiali) e laringotracheobronchite ("**croup**").

L'infezione induce immunità protettiva di breve durata.

Poca variabilità antigenica.
Infezione trasmessa per aerosol,
comune nei bambini e più rara
negli adulti.

RIQUADRO 55-6. Epidemiologia dell'infezione da virus parainfluenzali

Malattia /Fattori virali

Il virus è caratterizzato da virioni grandi, relativamente stabili, facilmente inattivabili.

Il periodo contagioso precede i sintomi e può verificarsi in loro assenza.

Lo spettro d'ospite è limitato all'uomo.

Nel corso della vita può verificarsi reinfezione.

Trasmissione

Inalazione di grosse gocce di aerosol.

Chi è a rischio?

Bambini: rischiano malattie lievi e laringotracheobronchite.

Adulti: rischiano reinfezione con sintomi più lievi.

Geografia/stagione

Il virus è ubiquitario e diffuso in tutto il mondo.

L'incidenza è stagionale.

Modalità di controllo

Non esistono modalità di controllo.

Virus PAROTITE

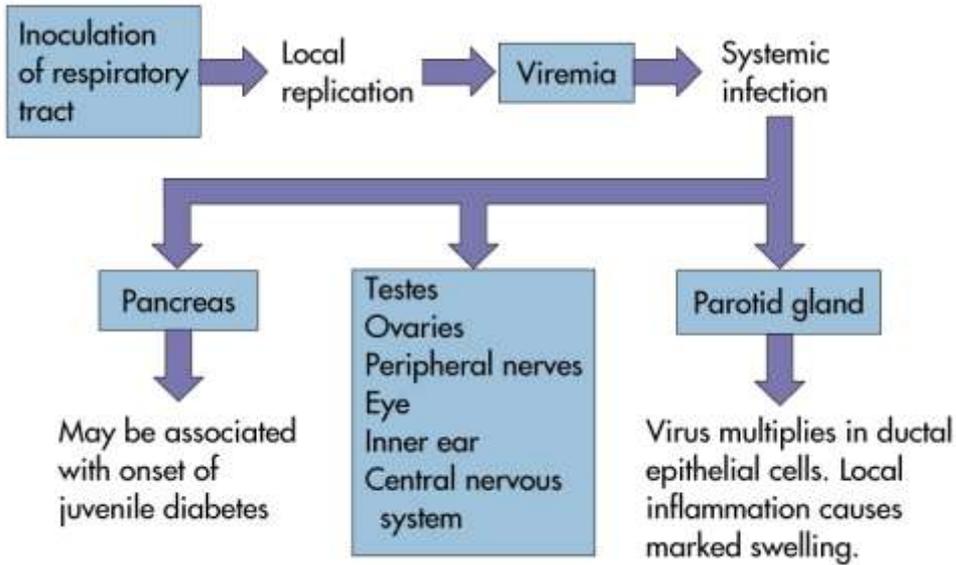
Malattia: PAROTITE = caratteristica dell'infanzia, **ingrossamento delle parotidi**. Incubazione 2-3 settimane. Affezione moderatamente febbrile, guarigione spontanea. Complicanze a carico del pancreas (diabete giovanile) e del SNC (meningite autolimitante); nei maschi in età post-puberale può aversi orchite dolente che raramente causa atrofia testicolare.

Trasmissione: Contagio interumano, attraverso la saliva.

Vaccino (virus attenuato).

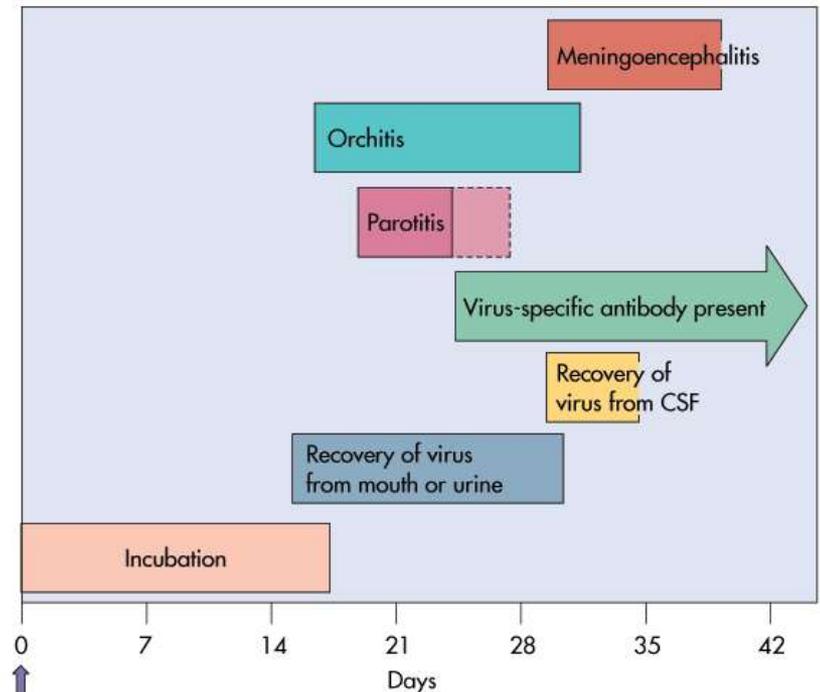


Diffusione nell'organismo del Virus della Parotite



Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.

Decorso dell'infezione da virus della parotite

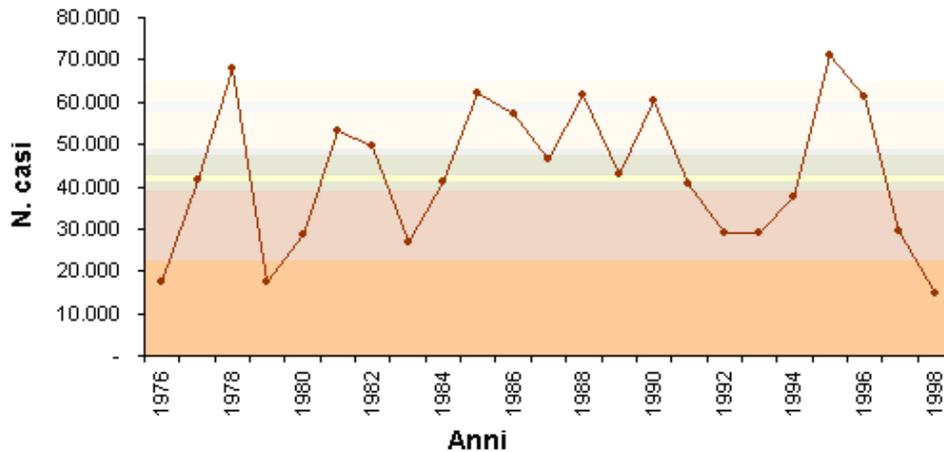


↑
Inoculation of respiratory tract

Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.

Parotite in Italia

PAROTITE



Dopo il 2001 si è avuta una notevole riduzione dell'incidenza con poco più di 1000 casi nel 2005. I casi letali sono rari: 1 decesso ogni 10 mila casi di parotite

Complicazioni: encefaliti (0,02-0,3%), meningiti (0,5-15%), pancreatite (4%) e danni all'udito (in 5 casi ogni 100.000 di malattia, la parotite causa perdita dell'udito): principale causa di **sordità neurosensoriale** infantile acquisita. L'encefalite è raramente mortale, ma si possono avere conseguenze permanenti come paralisi, epilessia, paralisi dei nervi facciali, idrocefalia.

Negli adulti le complicanze sono più frequenti.

Il contagio durante le prime 12 settimane di gravidanza è associato a un'alta percentuale di **aborti spontanei (25%)**, ma non comporta il rischio di malformazioni del feto.



RIQUADRO 55-4. Vaccino MMR

Composizione: virus vivo attenuato.

Morbillo: sottoceppi Schwartz o Moraten del ceppo B di Edmonston.

Parotite: ceppo Jeryl Lynn.

Rosolia: ceppo RA/27-3.

Scheda di vaccinazione: a 15-24 mesi e da 4 a 6 anni o prima della scuola.

Efficacia: 95% di immunizzazione che dura per tutta la vita, con una singola dose.

Dati da *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 40(RR-12), 1991.

VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE

Nei **bambini** causa infezioni serie alle **vie respiratorie** (polmonite, bronchiolite): piccole epidemie con elevata mortalità.

Negli adulti lievi infezioni.

Nessun vaccino.

Scarsa immunità → possibili reinfezioni.

RIQUADRO 55-9. Patogenesi di RSV

Il virus causa infezioni localizzate delle vie respiratorie.

Non causa viremia o diffusione sistemica.

La diffusione citopatologica del virus (compresi i sincizi) causa polmonite.

Probabilmente la bronchiolite è associata alla risposta immunitaria.

Le strette vie aeree dei neonati vengono rapidamente ostruite dagli effetti citopatici virus-indotti.

Gli anticorpi materni non proteggono il neonato dall'infezione.

L'infezione naturale non previene la reinfezione.

Una vaccinazione non appropriata aumenta la gravità della malattia.

RIQUADRO 55-10. Epidemiologia di RSV

Malattia/fattori virali

Il virus è caratterizzato da un virione grande, che è facilmente inattivabile.

Il periodo di contagio precede i sintomi e può verificarsi in assenza di sintomi.

Lo spettro d'ospite è limitato all'uomo.

Trasmissione

Inalazione di grosse gocce di aerosol.

Chi è a rischio?

I neonati: infezione delle vie respiratorie inferiori (bronchiolite e polmonite).

I bambini: da forme lievi a polmonite.

Adulti: reinfezione con sintomi più lievi.

Geografia/stagione

Il virus è ubiquitario ed è diffuso in tutto il mondo.

L'incidenza è stagionale.

Modalità di controllo

Sono disponibili immunoglobuline per i neonati (bambini) ad alto rischio.

Aerosol a base di ribavirina per i neonati con malattia grave.

HENIPAVIRUS

E' stato associato a due diversi episodi di **infezione umana**, in Australia nel 1994.

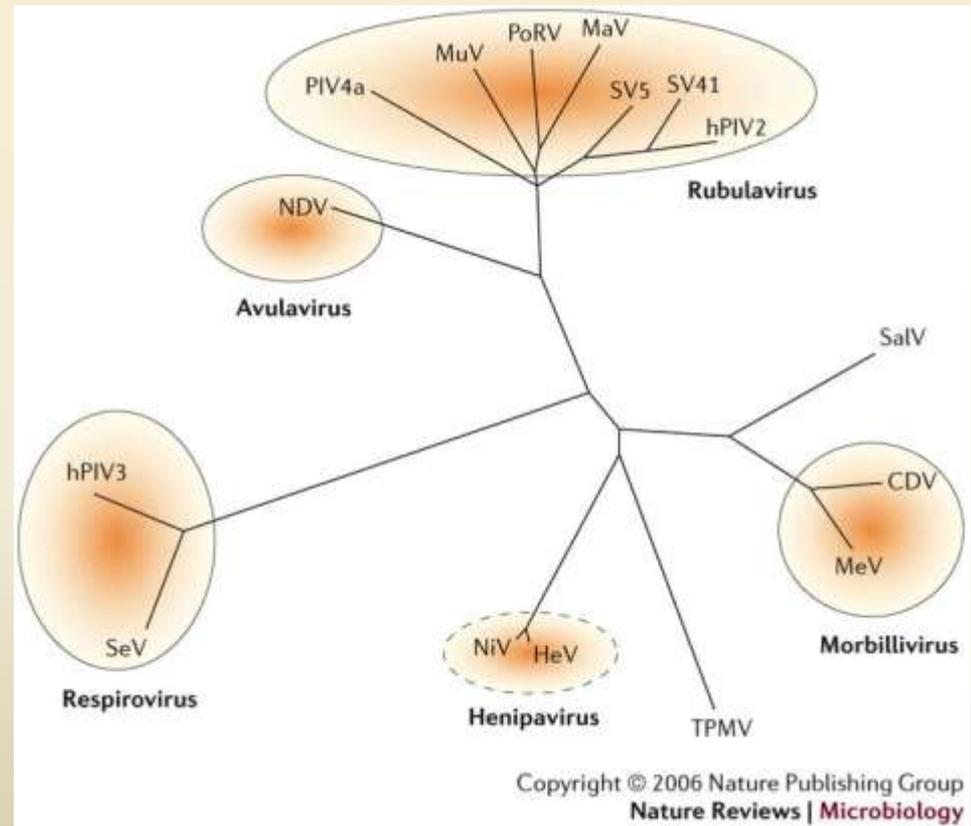
1) Due cavalli morti in seguito a grave malattia acuta. Il virus trasmesso ad una persona che ha sviluppato encefalite ricorrente ed è morta dopo un anno.

2) Hendra (sobborgo di Brisbane), settembre 1994: 21 cavalli malati, di cui 14 morti. Trasmissione a 2 persone che lavoravano nell'allevamento: 1 morì dopo una breve malattia.

In entrambi i casi è stato isolato **Paramyxovirus equino**.

Si tratta di una **infezione di per sé rara**: indagini sierologiche eseguite su molti animali nelle zone dei due incidenti hanno dato risultati negativi. Trovate invece tracce di infezione in **pipistrelli**.

**HENDRA VIRUS (HeV) =
Paramyxovirus equino**



HENIPAVIRUS

NIPAH VIRUS = Paramyxovirus animale:

Primavera 1999: in Malesia, una epidemia di **encefalite** ha colpito centinaia di persone. All'inizio confusa con Encefalite Giapponese (malattia da Flavivirus, un Arbovirus). In seguito visto che almeno 300 casi, con più di 100 morti, erano dovuti ad un virus che cross-reagiva con Hendravirus. L'agente patogeno è stato isolato, e denominato Nipah Virus. Probabilmente è un virus dei pipistrelli, innocuo nell'ospite naturale, che causa grave malattia ai maiali, che lo possono trasmettere all'uomo.

Nipah virus's brief but deadly reign of terror

PORT DICKSON: When Kampung Baru Sungai Nipah residents began dying mysteriously, the authorities were at a loss and mistakenly labelled the outbreak as a Japanese Encephalitis epidemic.

A research team led by Professor Emeritus Datuk Dr Lam Sai Kit and assisted by Associate Professor Chua Kaw Bing of Universiti Malaya's Medical Faculty was formed to study the virus.

Lacking the necessary equipment here, Dr Chua took samples with him to the Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, the United States, where it was confirmed that the Nipah

virus, named after the village, was new and not a mutation of the JE virus.

The Nipah virus shared 82 per cent of its DNA sequence with a virus called Hendra, which killed 14 racehorses and their trainer in Queensland, Australia, in 1994.

The discovery led to the conclusion that close contact with pigs was the main mode of transmission to humans, unlike JE, which is spread from animals to humans by mosquitoes.

It also proved that fogging (on the wrong presumption that the virus was a JE virus variant) and vaccination against JE would not work.



NST LIVE
OUR HEALTH CONCERNS

Japanese Encephalitis, bird flu, and now, swine flu. Health Minister Datuk Seri Liow Tiong Lai will answer your questions about health "live" at 3.30pm tomorrow. Visit nst.com.my

Pigs in the village were culled and this finally brought the outbreak under control.

A species of fruit bat known as the island flying fox, or *keluang kechil*, was determined to harbour the Nipah virus.

The island flying fox (*Pteropus hypomelanus*) is found in many islands off Malaysia, Myanmar, Thailand, Cambodia, Vietnam, Indonesia and Papua New Guinea and it often roosts close to shore, on coconut trees or other palm trees and feeds on tropical fruits.

It was discovered that the Nipah virus was transmitted from the fruit bats to pigs, horses and goats through di-

rect contact with the saliva and urine.

This occurred when the animals ate remnants of fruits which the bats had just fed on or came into contact with the bats' urine.

Humans who came into contact with the seminal fluids of the infected animals were thus infected.

The disease did not spread further as the virus died quickly when exposed, unlike the JE virus, which was spread by the Culex mosquito after biting infected pigs.

The Nipah and JE virus outbreak occurred from 1998 to March 1999, causing 105 human deaths.

Metapneumovirus Umano (HMPV):

HMPV è stato isolato per la prima volta in Olanda nel **2001** da bambini, ed identificato come **Pneumovirus** sulla base di studi genomici ([Nat Med., 2001](#)).

HMPV causa nei bambini una malattia simile a quella del virus respiratorio sinciziale, che può variare da infezione del tratto respiratorio superiore a grave bronchiolite e polmonite.

Studi sierologici hanno mostrato che tutti i bambini di 5 anni sono in pratica stati infettati da HMPV e che il virus è stato presente nella popolazione per più di 50 anni.

In UK ~2% di pazienti non ospedalizzati con infezione respiratorie sono positivi a HMPV ([Emerg Infect Dis. 2002](#)).

Le infezioni da HMPV non si limitano a bambini, ma possono causare anche gravi malattie in soggetti ad alto rischio.