

L'influenza è una delle malattie virali conosciute da più tempo. È anche stata responsabile di epidemie micidiali, la più conosciuta delle quali è la "spagnola" che, in Italia, ha fatto altrettante vittime tra i civili, più di mezzo milione, quanti la trincea ne ha fatti tra i militari.

Ma il virus dell'influenza è uno soltanto?

Dipende dai punti di vista. Il virus influenzale è un ortomixovirus, con una forma costante, costituita da virioni irregolarmente sferici, ricoperti da un envelope lipidico, ciascuno del diametro di un centinaio di nm, riuniti in piccoli grappoli, e ha una struttura biochimica definita. Tuttavia si conoscono 3 sierotipi distinti, A, B e C, ciascuno dei quali responsabile di distinte epidemie. Le nucleoproteine del virione (il genoma vero e proprio) sono caratterizzate dagli antigeni NP; la matrice, alla faccia interna dello strato superficiale, è caratterizzata dagli antigeni M; alla faccia esterna della superficie si trovano le emoagglutinine (H), ligandi per i recettori cellulari, e le neuraminidasi (N) che attaccano questi ultimi. Gli antigeni del nucleo, NP e M, sono stabili; gli antigeni di superficie, H e N, ai quali è legata larga parte del potere infettante e patogeno del virus, si diversificano da epidemia a epidemia, sia a causa di mutazioni (modificazioni minori, dette *drift*) sia per scambi intergenomici tra virus influenzali umani e animali (modificazioni maggiori, dette *shift*). Le frequenti modificazioni di H e di N sono responsabili della impossibilità, per gli umani, ad acquisire una immunità stabile^{1,2,3}.

Quanto sopra vale per tutti e tre i sierotipi di virus influenzale?

Il virus dell'influenza A è il più diffuso, il più "cattivo", il più variabile e il più studiato. È suddiviso in 3 sottotipi principali, H1, H2 e H3, ciascuno dei quali a sua volta comprende le varianti date dai riarrangiamenti a livello di neuraminidasi (N1, N2, N8). L'influenza B e l'influenza C, per cui non esistono virus animali, hanno minori possibilità di shift, e danno luogo a epidemie meno severe.

La gravità di un'epidemia è legata alla importanza dello shift antigenico?

Sicuramente sì: infatti, maggiore è lo shift, più impreparato è il terreno immunologico ad affrontare l'impatto del virus. È quanto è successo con le grandi pandemie del 1918-19 e del 1957-58 (le grandi pandemie sono tutte da virus A). Più esplosiva è l'epidemia, più aumenta la virulenza dell'agente infettivo, e più aumentano anche le piccole mutazioni puntiformi, i drift, che rendono comunque la risposta immunologica popolazionistica più problematica.

L'influenza è una malattia caratterizzata da segni respiratori modesti (corizza, faringodinia, tosse) e da importanti segni sistemici (esordio acuto, febbre alta, mialgie,

L'influenza

FRANCO PANIZON

Professore emerito, Dipartimento di Scienze dello Sviluppo dell'Università di Trieste, IRCCS "Burlo Garofolo"

cefalea, malessere generale). Questi segni esprimono una viremia?

No; la moltiplicazione (rapidissima) del virus avviene a carico delle cellule dell'epitelio respiratorio, e l'isolamento del virus al di fuori dell'apparato respiratorio è eccezionale. I segni generali di malattia sono direttamente proporzionali alla rapidità della moltiplicazione virale e alla quantità delle cellule interessate. Possono essere considerati di tipo tossinico e/o dovuti alla importante produzione di interferon-gamma come risposta generale dell'organismo.

C'è una complicanza rara, ma considerata abbastanza tipica dell'influenza, la miosite acuta, con aumento delle CPK ed emoglobinuria. Nemmeno questa è espressione di una localizzazione muscolare ematogena?

In effetti, in qualche occasione di miosite, ci sono stati degli isolamenti positivi; ma non abbastanza spesso da trarne conclusioni patogenetiche^{1,4}.

L'influenza, come la varicella, malattia viremica, è stata considerata una causa eziologica maggiore di sindrome di Reye (sempre peraltro in associazione con l'assunzione di aspirina). Nemmeno questo è da attribuire a una diffusione viremica?

Di quello che non si sa è meglio tacere; comunque, l'associazione era con l'influenza B, un'influenza statisticamente meno grave; improbabile la componente viremica.

La diagnosi clinica di influenza è possibile?

In epidemia sì. L'influenza è una malattia mediamente più lunga della grande maggioranza delle altre infezioni respiratorie indifferenziate (in genere 2-3 giorni, ma anche 5 o 6, con convalescenza protratta). Fanno porre diagnosi di elevata presunzione la brusca salita iniziale della febbre, lo stato di compromissione generale, che può persistere per giorni e anche settimane dopo lo sfebbramento, le mialgie, la cefalea e la tosse (anche quest'ultima, non di rado, persistente per qualche settimana) e l'anamnesi di un contatto, che può essere anche molto recente (< 24 h), e che non è mai superiore a 3 giorni. Tuttavia, l'influenza non fa eccezione alla regola, per cui una malattia è il frutto dell'equilibrio tra agente infettante e ospite, e poiché un ospi-

te (come d'altronde l'agente infettante) è diverso dall'altro, non solo per l'età o per quant'altri fattori costituzionali, ma anche e specialmente per precedenti immunizzazioni, la malattia può decorrere in maniera assolutamente oligosintomatica, quindi atipica^{1,3,5}.

E allora? C'è qualche strumento per far diagnosi, al letto del malato o in laboratorio? E ne vale eventualmente la pena?

Lo strumento c'è, e probabilmente è migliorabile. È il test rapido per il riconoscimento dell'antigene virale in faringe (come per lo strepto A o per l'adenovirus, o il VRS, o, sulle feci, per il rotavirus). Si chiama EIA (Enzimatic Influenza A Immuno Assay)⁷. Solo che, ancora, il test (vedi anche, per l'esperienza specifica fatta dai PdF a Padova, sulle pagine elettroniche del numero scorso) è un test lento, indaginoso⁸. E poi, francamente, un test virologico (anche quello universale per rotavirus o quello per VRS), a differenza di quello per lo strepto A, ha un'utilità marginale e indiretta: individuare i contatti, fare una vaga previsione sul decorso, pensare (per il rotavirus o per il VRS) all'isolamento, escludere altre cause (ma non la possibilità di una complicanza batterica), camminare sul sicuro anziché sulla presunzione, imparare anche a conoscere meglio con che cosa si ha a che fare. Nei fatti, si è visto che la diagnosi di certezza riduce l'uso degli antibiotici (ma è lontano dall'abolirli) e riduce l'indice di ospedalizzazione⁷.

In verità esistono degli antibiotici specifici per l'influenza: una diagnosi di certezza non potrebbe consentirne l'uso appropriato?

Verissimo. Questi farmaci sono l'Amantadina (utile però solo se data all'esordio di malattia), lo Zanamivir e lo Oseltamivir, inibitori delle neuraminidasi dei virus A e B^{8,9}, che vanno somministrati, in genere, per 5 giorni. In Italia non sono approvati per i bambini al di sotto dei 12 anni (Zanamivir) o dei 18 (Oseltamivir). Sono farmaci preziosi nelle forme severe o complicate di influenza e/o nell'influenza che colpisce persone a rischio, e che dunque è più probabile vengano utilizzati in Ospedale più che non a domicilio. Per l'Ospedale, e per questi casi, comunque, il discorso generale della diagnosi specifica, come d'al-

tronde per il rotavirus, l'adenovirus o il VRS, assume un significato diverso che non nella pratica domiciliare.

Sembra di capire che le complicanze batteriche siano più comuni che nelle altre infezioni virali.

Sì, è così, per la buona ragione che la lesione dell'epitelio respiratorio indotta dal virus è mediamente più grave. In genere si tratta di otiti e sinusiti; la complicanza batterica più seria (polmonite) resta un evento raro, e riguarda quasi esclusivamente soggetti a rischio, che sono in genere adulti di età superiore ai 65 anni. Un tempo, quando lo stato nutrizionale della popolazione e la situazione socio-economica erano molto scadenti, l'emofilo dell'influenza era il patogeno opportunistico più comune; oggi le complicanze batteriche sono dovute più spesso al pneumococco, ma anche allo stafilococco e all'emofilo quasi soltanto in presenza di fattori predisponenti specifici (ad esempio fibrosi cistica).

Il sospetto di una complicanza polmonare viene dalla ripresa di una febbre che era in fase di defervescenza, accompagnata, naturalmente, da un peggioramento dei segni respiratori ed eventualmente da obiettività locale¹.

Il virus influenzale, per sé, può dare polmonite?

Sì, eccezionalmente, e quasi sempre in soggetti a rischio, in particolare in soggetti anziani con cardiopatia (o nei bambini con immunodepressione). Si tratta di una polmonite interstiziale, tendenzialmente severa, con ipossia, polipnea e cianosi, spesso sputo ematico¹. Qui la complicanza si presenta piuttosto come una progressione che non come una ripresa della malattia originaria.

E che cos'è l'influenza intestinale?

Non è un'influenza. Il virus di Norwalk e altri calicivirus sono i più comuni responsabili delle piccole epidemie di vomito, o di vomito e diarrea, che rappresentano 1/3 delle gastroenteriti virali. Il 70% degli adulti ha anticorpi contro il virus di Norwalk^{10,11}.

Dunque, il virus influenzale non dà disturbi gastrointestinali?

Sì, li dà, ma solo occasionalmente, e praticamente soltanto nel bambino. In particolare nel bambino sotto i cinque anni, l'influenza dà dolori addominali nel 50% dei casi e vomito fino al 30%. La diarrea si osserva solo nel lattante^{5,6}. Con la precedente affermazione si intendeva dire che un'epidemia caratterizzata da febbre, vomito, diarrea, non è un'epidemia influenzale, anche se può occasionalmente sovrapporsi.

La vaccinazione, effettuata anno per anno, anche in considerazione dei comuni riarrangiamenti antigenici del virus, è considerata universalmente come uno de-

gli interventi di salute pubblica più importanti. Ma fino a ieri era raccomandata solo per gli anziani e per i soggetti a rischio. Oggi si parla molto di estenderla all'infanzia. È così?

È difficile pensare che questo non faccia parte della pressione pro-vaccinale esercitata in primo luogo dall'industria. Tuttavia, gli argomenti in favore dell'estensione della vaccinazione all'infanzia non sono senza peso. Uno di questi è la considerazione che la protezione dell'età pediatrica, la più esposta al contagio (scolare), ridurrebbe la circolazione del virus nella popolazione generale¹². L'altro, un dato piuttosto di economia sanitaria che non di salute, è dato dall'effetto delle epidemie sull'indice di ospedalizzazione per il bambino (specie nel bambino sotto i 2 anni di età)¹³.

Se è vero che le epidemie influenzali sono spesso legate a shift o drift degli antigeni virali specifici, il vaccino dovrebbe essere diversificato anno per anno. Come è possibile?

In realtà è così: ma il vaccino viene prodotto non sul virus responsabile dell'epidemia in atto (sarebbe, appunto, impossibile), ma sul virus responsabile dell'epidemia dell'anno precedente; più in generale sui virus di più recente circolazione (2 virus A e 1 virus B). In effetti tra un anno e l'altro si registrano piuttosto dei piccoli drift che non dei grandi shift. Quando si verifica uno shift importante, come si è detto all'inizio, ne consegue una pandemia grave, evento relativamente eccezionale¹.

Esiste un solo tipo di vaccino?

No, in vendita in Italia ci sono già, oltre ai vaccini interi (che in genere non vengono somministrati ai bambini), anche vaccini più selettivi e purificati: i vaccini sub-virionici, costituiti da virioni disintegrati e liberati dall'envolope lipidico (*split-virus vaccine*), e i vaccini non virionici, costituiti soltanto dagli antigeni H e N (*subunit-virus vaccine*), che hanno minori effetti collaterali¹.

Quali sono gli effetti collaterali?

I soliti: dolorabilità e piccola flogosi locale (20-30%), e reazioni generali (qualche giorno di febbre), a 24-48 ore dall'inoculo.

In verità, nel 1991-92 e nel 1993-94 è stata segnalata una significativa associazione della vaccinazione con la sindrome di Guillain-Barré: si è calcolato, tuttavia, che questo evento "post-vaccinale" ha un'incidenza inferiore a quella della stessa sindrome che si può verificare, raramente ma "naturalmente", come "post-influenza" nei malati¹.

Nei bambini, stessa dose che nell'adulto?

No, fino ai 12 anni, basta mezza dose. Però, in tutti, alla prima vaccinazione, il vaccino va somministrato 2 volte, a distanza di un mese. Gli anni successivi (poiché

la vaccinazione va ripetuta ogni anno), una sola iniezione¹⁴.

Altri vaccini non ancora in commercio?

Sì, certo: si tratta dell'ultima novità (se ne parla anche in Novità in Pediatria Pratica 2000), che verosimilmente cambierà molto della applicabilità pratica nel bambino: lo spray nasale. La sua efficacia protettiva è più elevata che quella del vaccino per via intramuscolare (dell'ordine del 90%). Con l'avvento di questo vaccino, sarà difficile che non se ne estenda l'uso all'età pediatrica. È probabile che sia così¹⁵.

Bibliografia

1. Dolin R. Influenza. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed., p 1112. Fauci S, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. (eds) McGraw-Hill, NY, 1998.
2. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet 1999;354:1277.
3. Glenzen WP, Taber LH, Frank AL, et al. Influenza virus infectious in infants. Pediatr Infect Dis J 1997;1065.
4. Moulin F, Mimieux C, Marc E, et al. Myosites aiguës post-grippales. Arch Pédiatr 2000;7 (suppl 3):483.
5. Bégue P. Particularités cliniques de la grippe de l'enfant. Arch Pédiatr 2000;7(suppl 3):479.
6. Noyola DE, Demmler GJ. Effect of rapid diagnosis on management of influenza A infection. Pediatr Infect Dis J 2000;19:303.
7. Cantarutti L, Sturkenboom MCJM, Bordin A, et al. Le infezioni respiratorie acute in Pediatria. Medico e Bambino 2001;20:121.
8. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children 5 to 12 years of age: a randomized controlled trial. Pediatric Infect Dis Child J 2000;19:410.
9. Gubaraeva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet 2000;335:827.
10. Jiang X. Sequence and genomic organization of Norwalk virus. Virology 1993; 195:51.
11. Blacklow NR, Greinberger HB. Viral gastroenteritis. N Engl J Med 1991;325:252.
12. White T, Lavoie S, Nettleman MD. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. Pediatrics 1999;103:73.
13. Izurieta HS, Thompson HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory diseases among infants and young children. N Engl J Med 2000;340:232.
14. American Academy of Pediatrics 2000. Red Book. Report of the Committee on Infectious diseases. 25° edizione, Elk Grove Village, 351-359.
15. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of virus attenuated cold-adapted, trivalent, intranasal influenza in children? N Engl J Med 1998;338:1405.