



fimp  Federazione
Italiana Medici *Pediatr*i

FIRENZE, 15 DICEMBRE 2018
STARHOTELS MICHELANGELO

Come mi difendo da un nemico così mutevole?

Chiara Azzari Clementina Canessa

**Clinica Pediatrica II
Immunologia Pediatrica
*Jeffrey Modell Diagnosis & Research Center***

**Ospedale Pediatrico Meyer
Firenze**



INFLUENZA PERCHE' AMMALARSI?

Quanto ci costa?

-2 - 5 milioni di casi gravi

- da 250,000 a 500,000 morti per anno in tutto il mondo (WHO 2016).

Negli USA circa 24000 morti per stagione (CDC 2010) e perdita economica di US\$87 miliardi per stagione (Molinari et al. 2007).

-Pandemie avvengono ad intervalli irregolari e possono causare milioni di morti, come nel 1918 quando causò 50 milioni di morti nel mondo (Palese 2004).

Krammer F, Garcia-Sastre A, Palese P Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10(7)

Come il sistema immunitario affronta il virus?

Anticorpi **anti-HA (Hemagglutinin)** (glicoproteina di superficie)

Linfociti CD8+ eliminano cellule infettate

anticorpi **anti-NA (neuraminidase)** : risposta meno caratterizzata e potenziale di drift antigenico meno noto

Ellebedy AH. Vaccines (Basel). 2018;6(4)

Perchè in alcuni casi l'influenza è più cattiva?

- Tipo

- comorbidità acquisite (es. malattie croniche polmonari)

- immunodeficienza?

Thomas, 15 giorni

Inappetenza e iporeattività dal giorno precedente

EO all'ingresso: cute pallida, fredda, tachipnea, tachicardia, epatomegalia

Clinica+Eco cuore+ECG: scompenso cardiaco secondario a TPSV

Anamnesi: a 2 gg di vita dg di DIV e DIA

Grave insufficienza ventilatoria Rx torace: focolaio flogistico BP

PCR su tampone faringeo:

Positiva per
Influenza A H1N1

Thomas, 15 giorni



Sorellina con influenza !!

All'autopsia polmonare: infiltrato granulocitrario
come da [polmonite batterica](#)

PCR su tessuto bioptico cardiaco e polmonare:

Positiva per
E.coli

Emocoltura positiva
per ***E.coli***

Cosa ci insegna questo caso?



- Alto rischio di complicanze, soprattutto nei bambini piccoli*

- Fattori di rischio aumentano la mortalità*

- Vaccinare i contatti dei soggetti a rischio*

Cosa ci insegna questo caso?

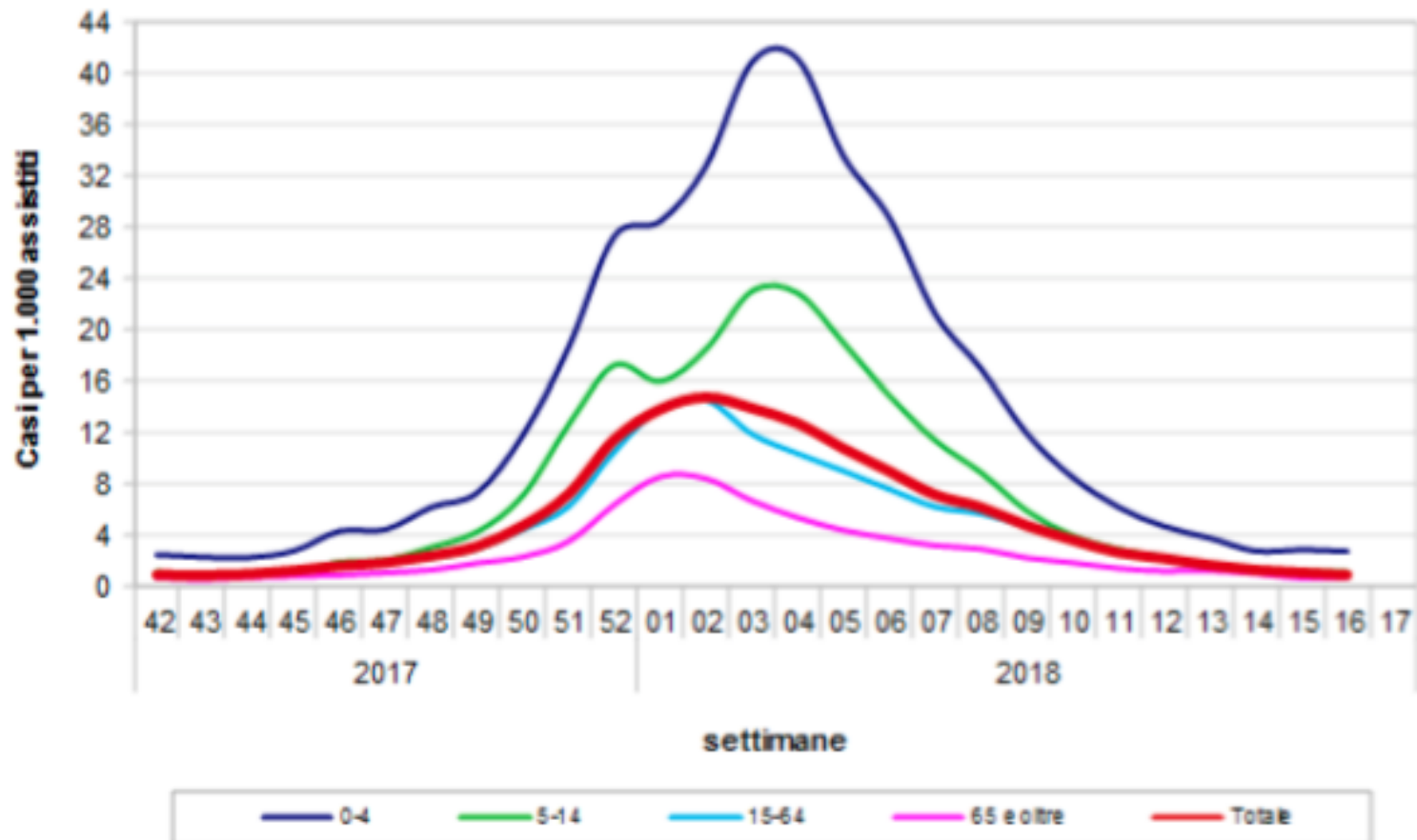


- Alto rischio di complicanze, soprattutto nei bambini piccoli*

- Fattori di rischio aumentano la mortalità*

- Vaccinare i contatti dei soggetti a rischio*

Incidenza delle sindromi influenzali in Italia per classi di età. Stagione 2017 - 2018



Concludendo...



Maggior numero di complicanze
nei soggetti anziani....

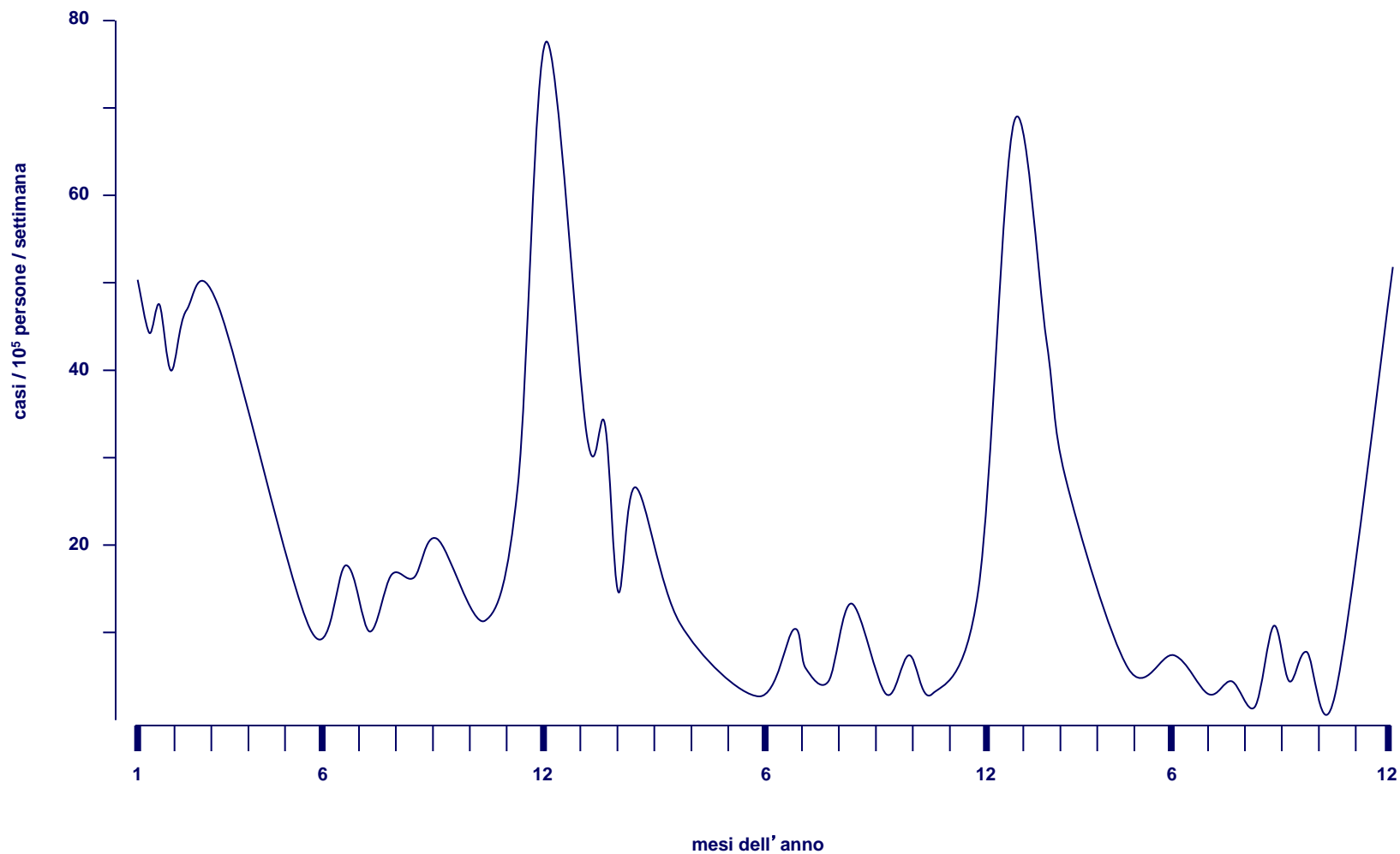
Ma maggior numero di casi nei bambini piccoli!



Possibili comorbidità
Complicanze pericolose

incidenza di infezioni invasive da *Streptococcus pneumoniae* in USA da gennaio 1996 a dicembre 1998

Dowell SF *et al.* Emerg Infect Dis 2003; 9: 573-579





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

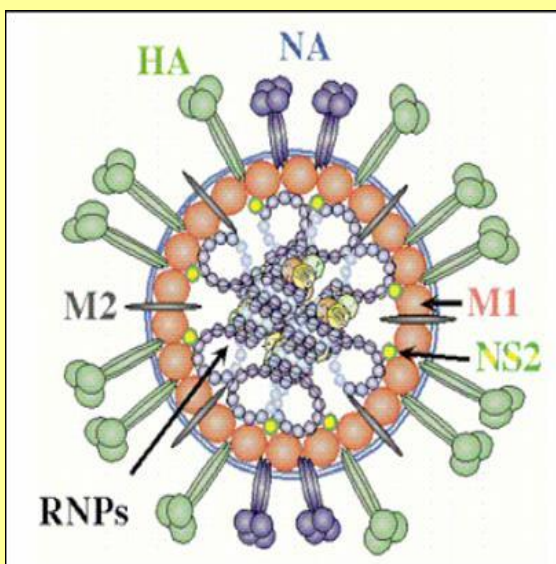
journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Pneumococcal pneumonia and influenza: A deadly combination

Keith P. Klugman^{a,b,*}, Yu-Wen Chien^a, Shabir A. Madhi^{b,c}

Prima l' influenza e poi lo pneumococco.....

liberazione di
interferon- γ



l' IFN- γ induce
per 7 giorni
susceptibilità
allo pneumococco

Severe Pneumococcal Pneumonia in Previously Healthy Children: The Role of Preceding Influenza Infection

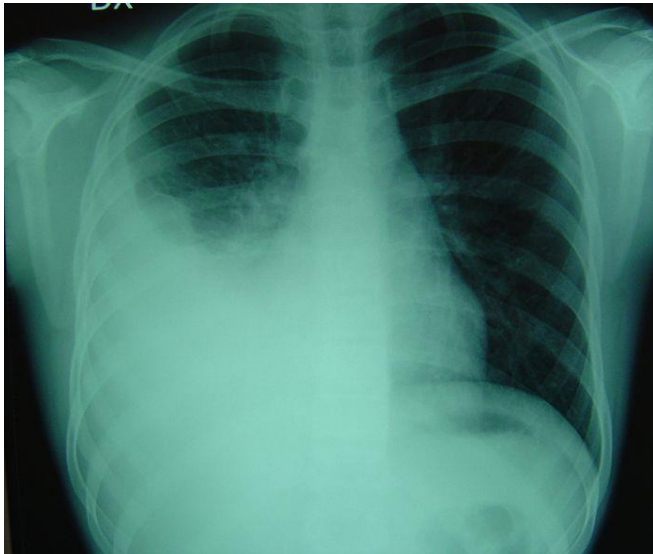
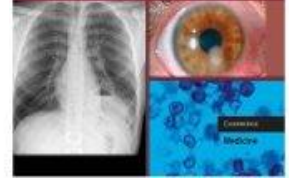
Katherine L. O'Brien,^{1,2,a} M. Ingre Walters,¹
Jonathan Sellman,¹ Patricia Quinlisk,³ Helen Regnery,⁴
Benjamin Schwartz,¹ and Scott F. Dowell¹

From the ¹Respiratory Diseases Branch, National Center for Infectious Diseases, ²Epidemic Intelligence Service, Epidemiology Program Office, ³Influenza Branch, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, and ⁴Iowa Department of Public Health, Des Moines

Clinical Infectious Diseases 2000;30:784-9

Clinical
Infectious
Disease

EDITED BY
DAVID SCHLOSSBERG



.....La probabilità di avere
una polmonite grave con
complicanze è

12.4 volte più elevata

nei pazienti che avevano avuto nei 7-28
giorni precedenti una forma simil-influenzale

3 implicazioni pratiche:



- l'uso del vaccino anti-influenzale
- la scelta del vaccino anti-pneumococcico
- il monitoraggio delle infezioni batteriche (pneumococciche e non)

Cosa ci insegna questo caso?



In caso di clinica così grave chiedersi se presenti anche altri fattori di rischio...**IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA?**

Cardiopatìa

GB 2270/mm³

Se avesse fatto **SCREENING NEONATALE** con TREC e KREC?

Perchè in alcuni casi l'influenza è più cattiva?

- Ceppo

- comorbidità acquisite (es. malattie croniche polmonari)

- immunodeficienza?

Perchè in alcuni casi l'influenza è più cattiva?

- Aploinsufficienza di *GATA2*: predisposizione a forma grave di influenza ed altre infezioni
- Difetti monogenici via dell'INTERFERON (IFN):

IRF7 (Interferon regulatory factor 7)

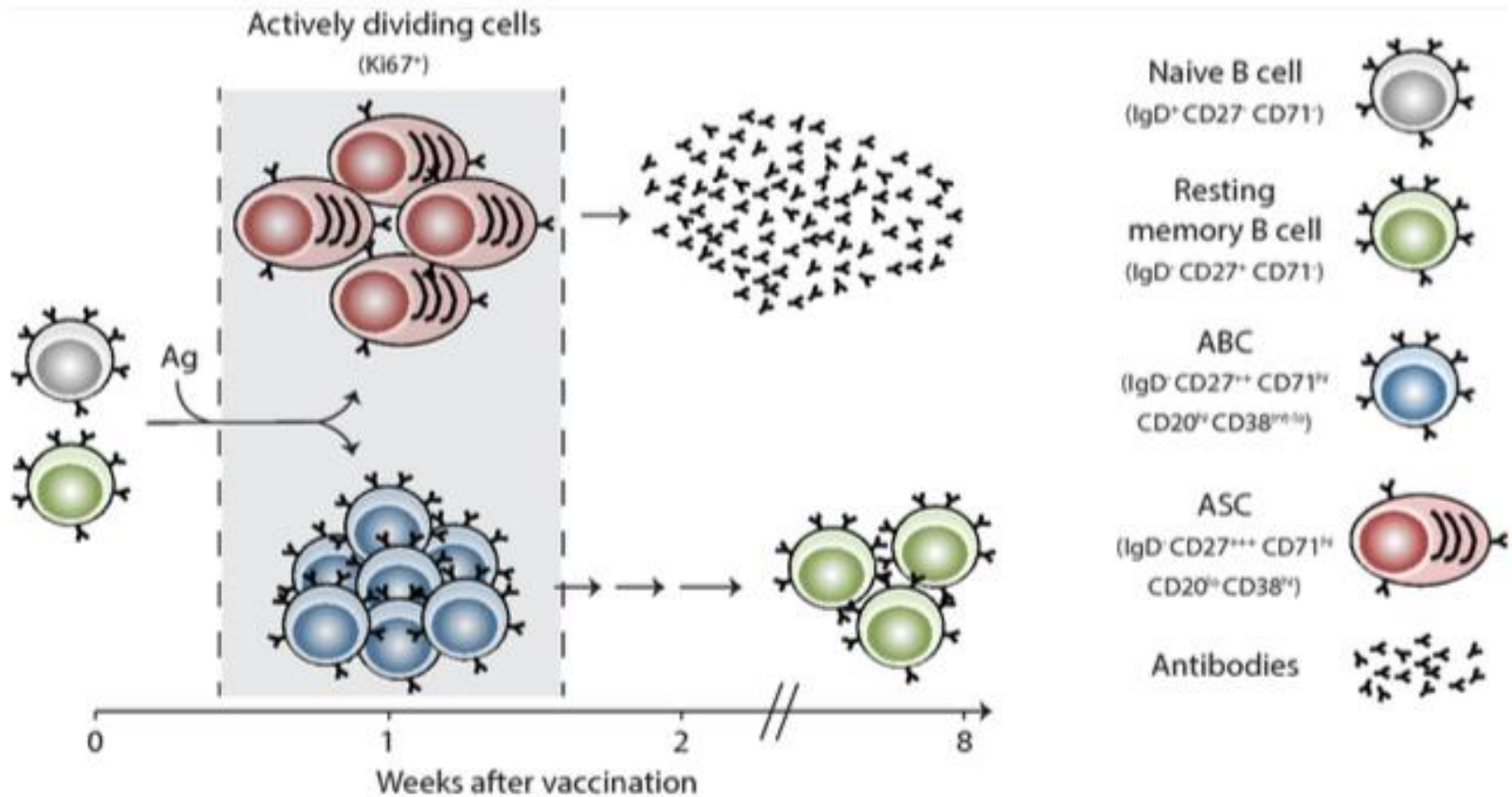
Ciancanelli MJ et al. Science. 2015;348:448-53

IRF9 (Interferon regulatory factor 7)

Melki I et al. Abstract ESID october 2018

*Forse sono meccanismi di risposta ridondanti per altri
virus?*

Come il nostro sistema immunitario risponde al vaccino?



"Catch a moving target"

I isolamento del virus più di 80 anni fa

I vaccino testato negli anno Quaranta

Antigenic drift

Vaccinazione di popolazione non naïve immunologicamente

VIRUS INFLUENZALI

TIPO A nell'uomo e in altre specie animali

Suddivisi in sottotipi sulla base di antigeni di superficie:

-emoagglutinina (H): da H1 a H16

-neuraminidasi (N): da N1 a N9

Dal 1977, circolano nell'uomo due sottotipi di influenza identificati come H3N2 e H1N1.

TIPO B solo nell'uomo e non esistono sottotipi

Tabella 44.1 Caratteristiche dei virus dell'influenza A, B e C.

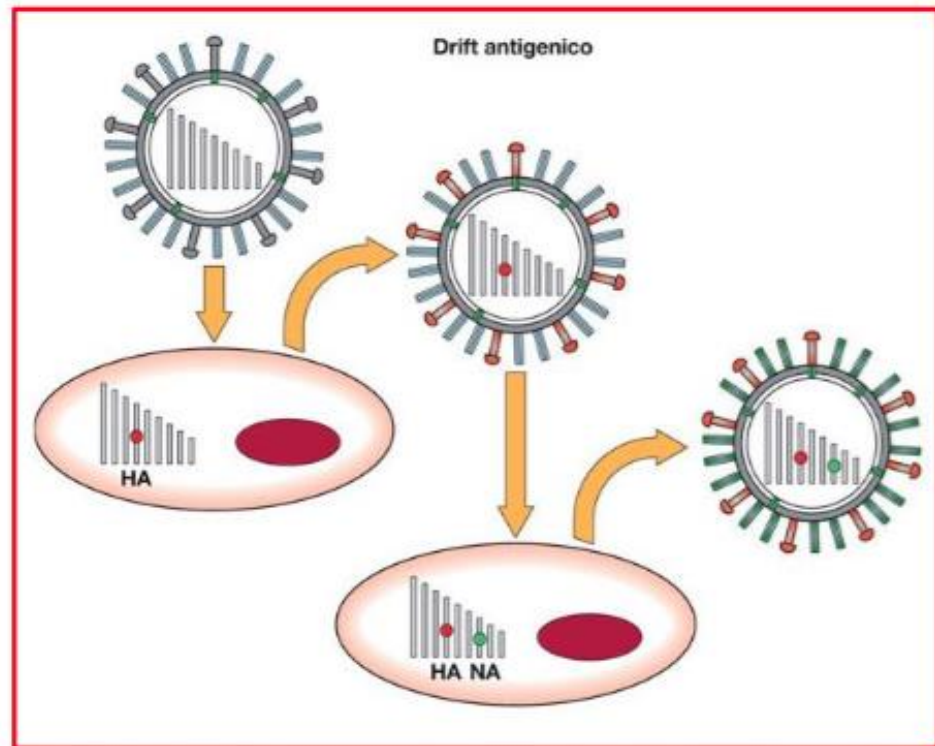
	TIPO DI VIRUS INFLUENZALE		
	A	B	C
Severità della malattia	++++	++	+
Serbatoi animali	Sì	No	No
Pandemie	Sì	No	No
Epidemie	Sì	Sì	No (solo sporadica)
Variabilità antigenica	Shift, drift	Drift	Drift
Numero di segmenti genomici	8	8	7
Glicoproteine di superficie	2	2	1
Sensibilità a:			
• amantadina,	Sì	No	No
• rimantadina	Sì	No	No
• inibitori della neuraminidasi	Sì	Sì	?

antigenic drift: graduale modifica della sequenza degli aminoacidi che compongono le proteine in grado di stimolare una risposta immune.

-riguarda ++ virus A, + B

-il nuvo ceppo è una "VARIANTE VIRALE"

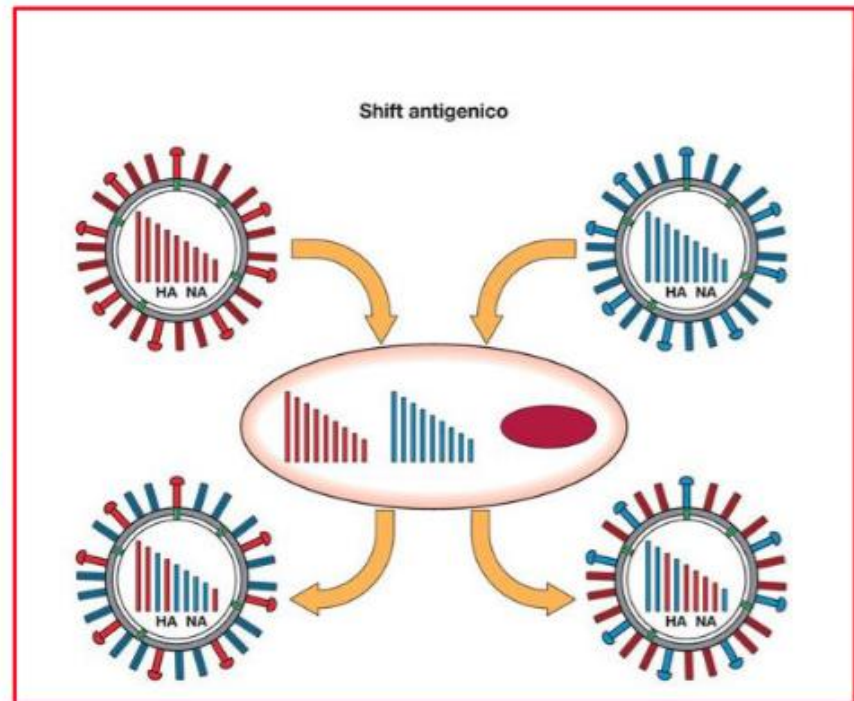
-responsabile di EPIDEMIE STAGIONALI



Antigenic shift: comparsa nell'uomo di un nuovo ceppo virale con una proteina di superficie (HA e/o NA) appartenente a un sottotipo diverso da quelli comunemente circolanti nell'uomo

-dovuto o a riassortimenti tra virus umani e animali (aviari o suini) oppure alla trasmissione diretta di virus non-umani all'uomo

-solo i virus influenzali di tipo A
-il nuovo ceppo è un "NUOVO VIRUS"
-responsabile di PANDEMIE



Perchè così mutevoli?

- 1) i virus influenzali perché
 - hanno un genoma di RNA segmentato.
 - l'RNA polimerasi non possiede attività "proof reading"

- 2) i virus influenzali tipo A perché
 - hanno un ampio spettro d'ospite

Composizione vaccinale 2018/2019

A/Michigan/45/2015 (H1N1) - presente anche nel vaccino 2017-2018

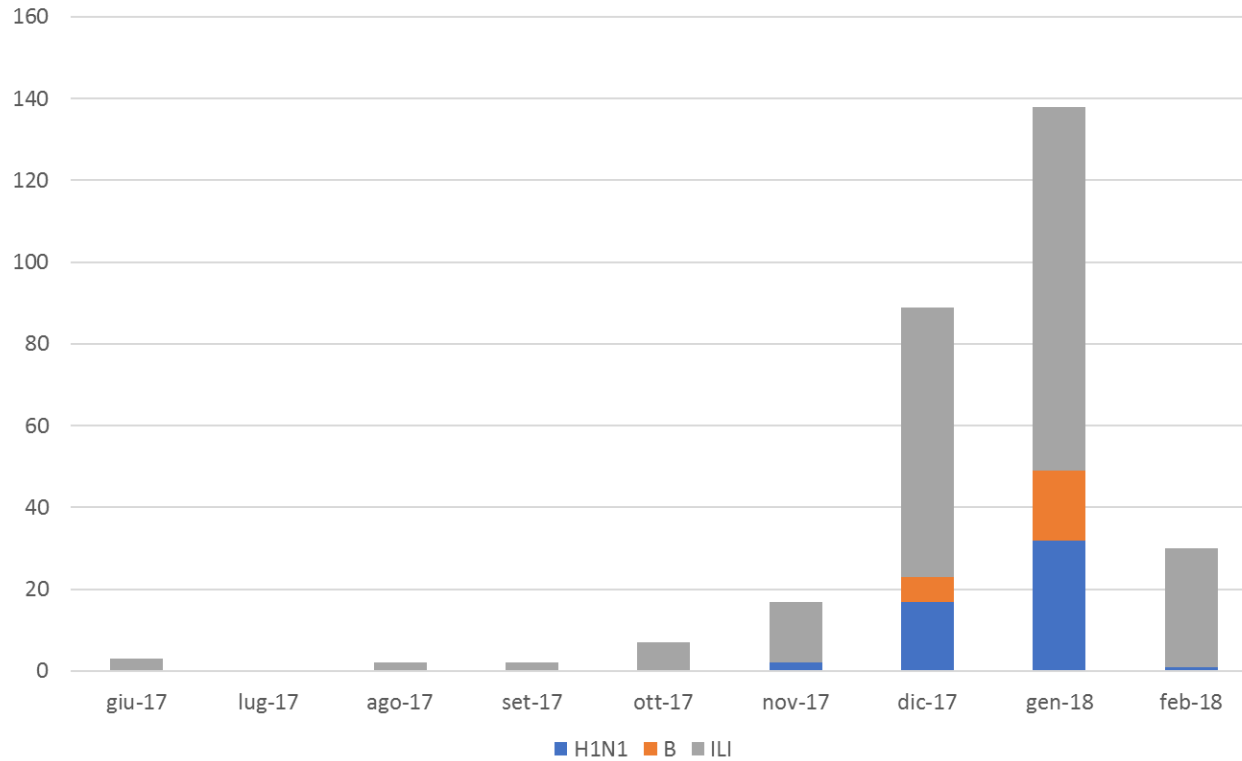
A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) - nuova variante

B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria) - nuova variante.

L'OMS raccomanda inoltre, nel caso dei vaccini quadrivalenti, l'inserimento del virus **B/Phuket/3073/2013-like** (lineaggio B/Yamagata), in aggiunta ai tre precedenti.



Andamento casi di influenza stagione 2017/2018



Immunità preesistente

In alcune stagioni il drift è assente o minimo



I tipi in stagioni consecutive sono identici!



soggetti "IPER-SIEROPOSITIVI"!

Dopo ogni vaccinazione interferenza tra anticorpi preesistenti contro uno o più epitopi e generazione di nuova risposta ad epitopi uguali o simili

es blocco a livello sterico il legame tra epitopo e BCR

Ellebedy AH. Vaccines (Basel). 2018;6(4)

Immunità preesistente

Esperimento su 2 coorti ognuna di 10 soggetti:

coorte non vaccinati negli ultimi 3 anni /coorte
vaccinati ogni anno



Risposta minore nella II coorte: ab non salivano
oltre certa soglia

Ellebedy AH. Vaccines (Basel). 2018;6(4)

Overcoming the Hurdle of Pre-Existing Immunity to Influenza

1) aumento della dose

2) uso adiuvanti

3) Unconventional Immunogen Platforms

Ellebedy AH. Vaccines (Basel). 2018;6(4)

Limiti dei vaccini attuali

- ✓ Vaccini efficaci solo se corrispondenti a tipi circolanti
- ✓ Immunità diretta contro HA con alta plasticità che evade sistema immunitario e impedisce herd immunity
- ✓ Vaccino da riformulare e somministrare ogni anno
- ✓ Spesso mismatch tra tipi vaccinali e tipi circolanti → perdita di efficacia

Krammer F, García-Sastre A, Palese P Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10(7)

Limiti dei vaccini attuali



Vaccino stagionale ha scarsa o nulla efficacia contro nuovi virus pandemici



La generazione e produzione di vaccini pandemici richiede almeno 6 mesi

Krammer F, García-Sastre A, Palese P Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10(7)

Una soluzione..il vaccino "universale"

*Krammer F, García-Sastre A, Palese P Cold Spring Harb
Perspect Biol. 2018;10(7)*

Come dovrebbe essere il vaccino "universale"?

- risposta sia umorale che cellulare
- Protezione duratura contro tutte le varianti drift e shift, comprese influenza stagionale A e B, pandemica e tipi zoonotici

Krammer F, García-Sastre A, Palese P Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10(7)

Come dovrebbe essere il vaccino "universale"?

Table 1. Targets for universal influenza virus vaccines

Target	Direct inhibition of virus through antibodies	Clearance of infected cells through antibody-mediated cellular effector functions	Cytotoxic T-cell-mediated immunity	Stage of infection when immunity interferes with virus replication
HA stalk	+	+	?	Pre- and post-cell entry
NA	+	(+)?	?	Pre- and post-cell entry
M2e	-	+	?	Post-cell entry
Internal proteins	-	(+)?	+	Post-cell entry

HA, Hemagglutinin; NA, neuraminidase; M2e, ectodomain of the ion channel M2.

Krammer F, García-Sastre A, Palese P Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10(7)

Vantaggi del vaccino "universale"

- Risparmio di vite e costi importante
- Integrabile in calendario dell'infanzia
- Utilizzo anche in regioni tropicali e subtropicali
- Efficace contro pandemie

Criticità del vaccino universale



Durata dell'immunità

Adjuvanti

live virus vaccines, RNA or DNA virus vectors, RNA vaccines, DNA vaccines, or virus-like particles (VLPs)



Viral escape



Blocco della trasmissione

Krammer F, García-Sastre A, Palese P Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10(7)

Vaccino universale



- Immunità preesistente*

- Sicurezza dei vaccini*

- Costi di produzione*

*Krammer F, García-Sastre A, Palese P Cold Spring Harb
Perspect Biol. 2018;10(7)*



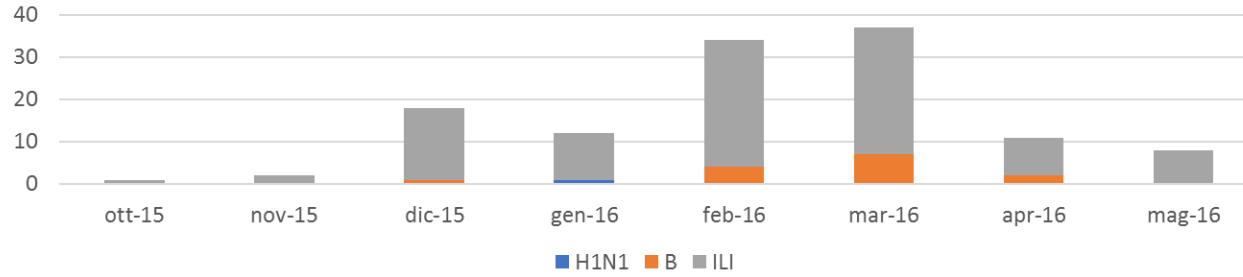
Grazie per l'attenzione!

PER ME: Vaccini disponibili

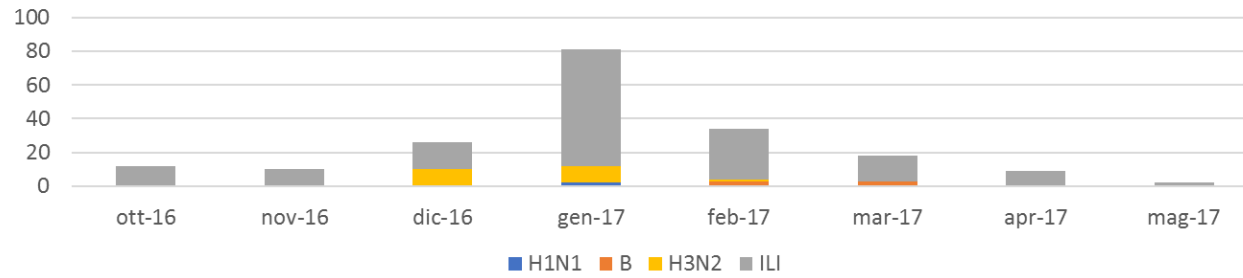
Il **vaccino a subunità** (il più utilizzato): estremamente purificato, contiene solo le proteine necessarie a stimolare la risposta anticorpale (**HA e NA di diversi ceppi di tipo A e di tipo B**) in modo che la copertura antigenica sia più larga possibile.

- ❑ Il **vaccino a virus frammentati** dalla disgregazione, mediante solventi, di diversi ceppi di virus influenzali
- ❑ Il **vaccino virosomale** costituito da particelle liposomali che nel loro doppio strato fosfolipidico incorporano le proteine virali per ottenere una più elevata immunogenicità.

Stagione 2015-16



Stagione 2016-17

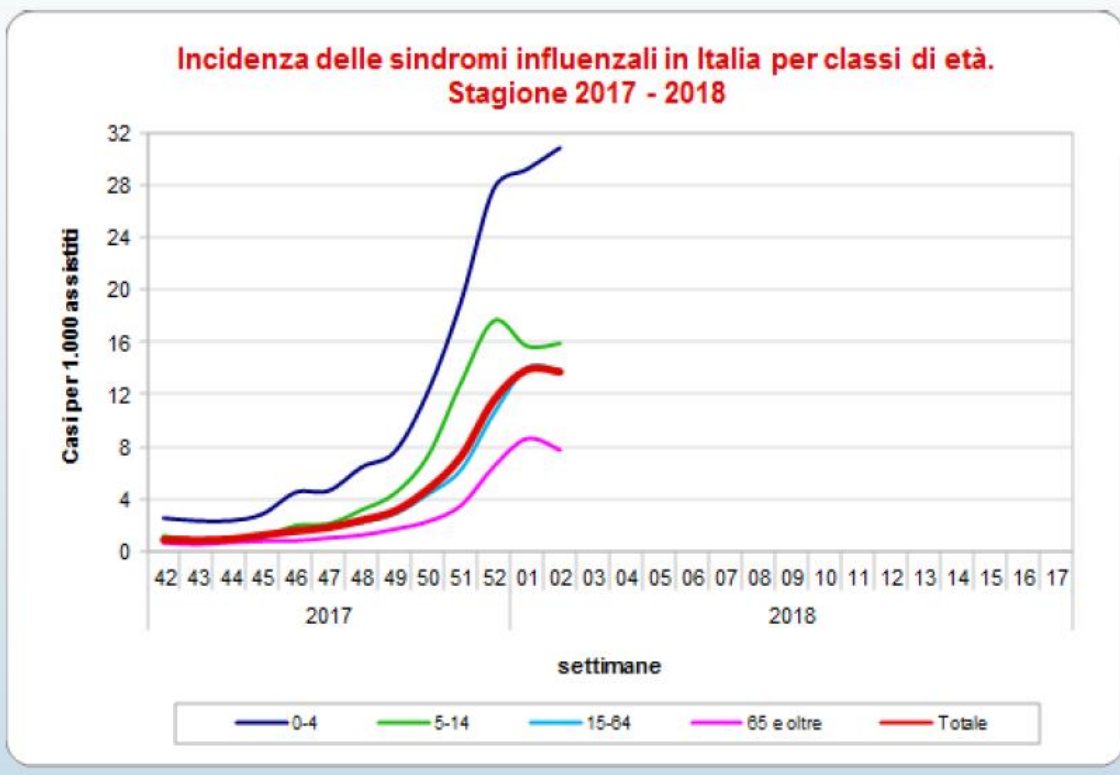




Rapporto Epidemiologico InfluenzaNet

- Il livello di incidenza in Italia, nella seconda settimana del 2018, è ancora “Molto Alto” ed è pari a **13,73** casi per mille assistiti.
- La fascia di età maggiormente colpita è quella dei bambini al di sotto dei cinque anni in cui si osserva un'incidenza pari a circa 30,8 casi per mille assistiti e quella tra 5 e 14 anni pari a 15,9. L'incidenza nei giovani adulti è pari a **13,8** e negli anziani a **7,8** casi per mille assistiti.
- Il numero di casi stimati in questa settimana è pari a circa **832.000**, per un totale, dall'inizio della sorveglianza, di circa **3.883.000** casi.
- In tutte le Regioni italiane il livello di incidenza è pari o superiore a dieci casi per mille assistiti tranne in Friuli V.G., Veneto e P.A. di Bolzano.

Risultati Nazionali





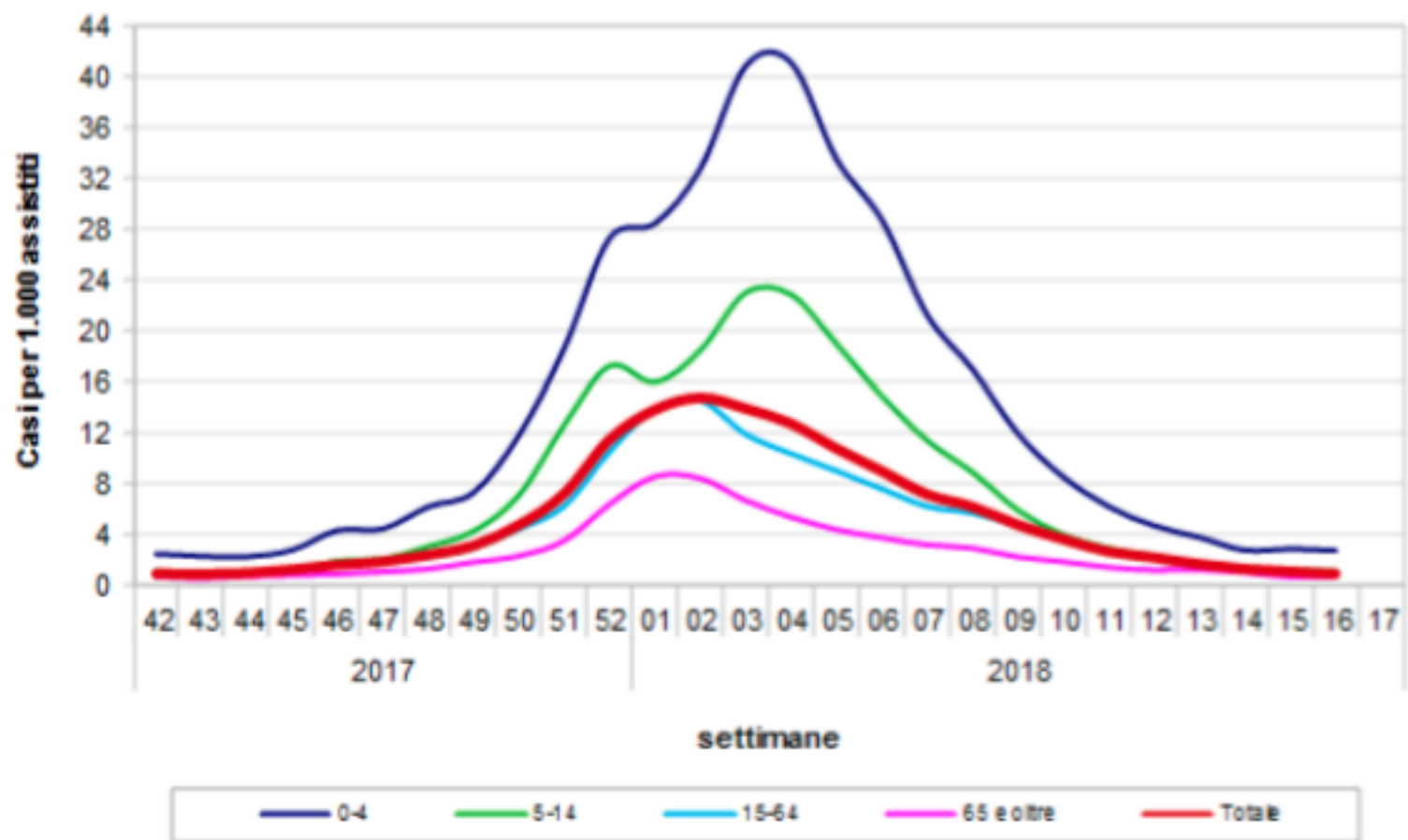
Rapporto N. 25 del 27 aprile 2018

Rapporto Epidemiologico InfluNet

Stagione Influenzale 2017 - 2018

*Settimana **2018 - 16**
dal **16** al **22** aprile 2018*

Incidenza delle sindromi influenzali in Italia per classi di età. Stagione 2017 - 2018



Concludendo...



Maggior numero di complicanze
nei soggetti anziani....

Ma maggior numero di casi nei bambini piccoli!



Possibili comorbidità
Complicanze pericolose

Tipi di vaccini disponibili in Italia

- vaccino split: virus influenzali frammentati;
- vaccino a subunità: solo gli antigeni di superficie (emoagglutinina e neuraminidasi);
- vaccino virosomiale: antigeni di superficie emoagglutinine e neuroaminidasi legati a virosomi come sistema carrier/adiuvante;
- vaccino adiuvato, contenente gli antigeni di superficie emulsionati ad adiuvante oleoso metabolizzabile (MF59)
- Vaccino intradermico (splittato)





VACCINI ANTI-INFLUENZALI

TIV (Trivalent Inactivated Vaccine):
emagglutinina 15 μg /ceppo/0.5 ml dose (45 μg tot)

Vaccino intradermico:
emagglutinina 9 μg /ceppo/0.1 ml dose (27 μg tot)

Vaccino intradermico High-Dose:
emagglutinina 60 μg /ceppo/0.5 ml dose (180 μg tot)

Vaccino vivo attenuato (LAIV) intranasale

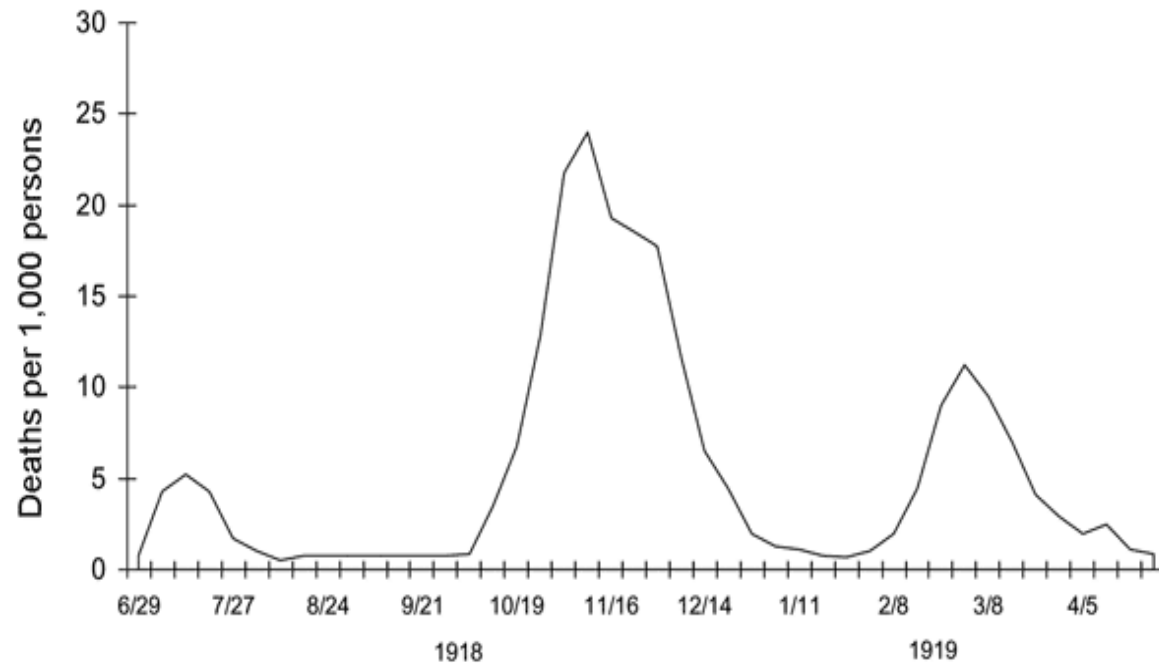
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N ENGL J MED 361;26 NEJM.ORG DECEMBER 24, 2009

1077 THIS WEEK IN THE JOURNAL



Bacterial Pathogens and Death during the 1918 Influenza Pandemic



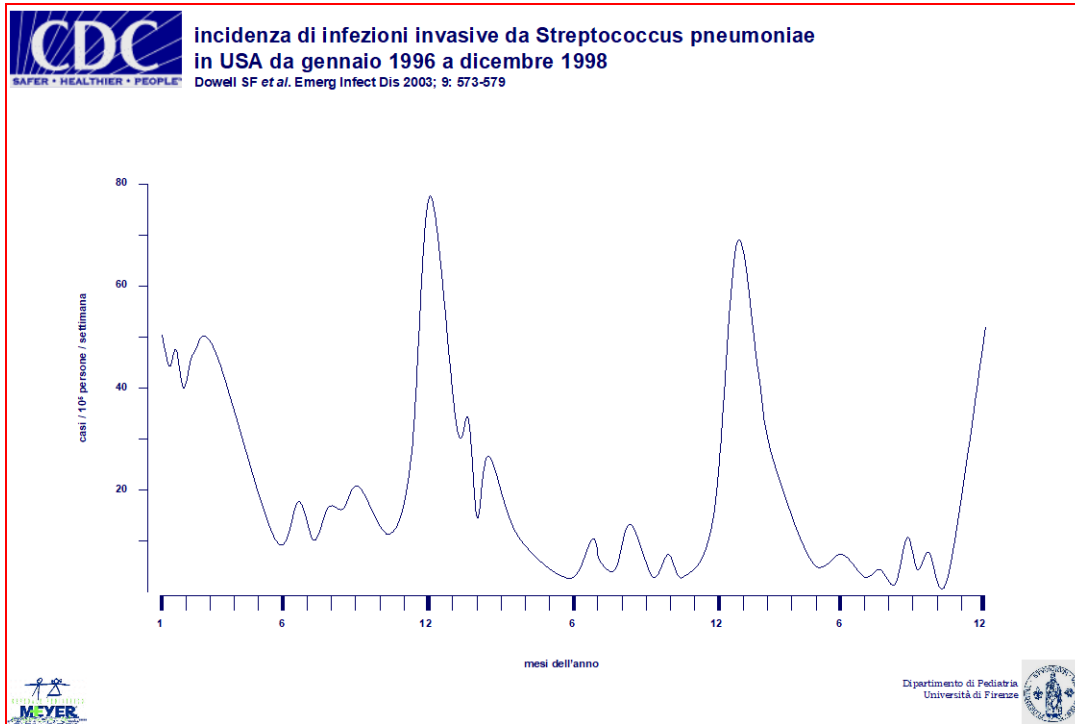
3 ondate pandemiche

La mortalità globale è sconosciuta

Si stima che tra il 10 e il 20 % degli infetti siano

1/3 della popolazione mondiale è stato infettato

Significa che 3-6% della popolazione mondiale è m



I picchi pneumococcici sono “più larghi” di quelli influenzali.

Altri virus possono facilitare le infezioni pneumococciche

Bacterial Pathogens and Death during the 1918 Influenza Pandemic

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

VOL. 348 NO. 12

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 20, 2003

WWW.NEJM.ORG

1077 THIS WEEK IN THE JOURNAL



**Chi ha
causato le
morti nel
1918/19?**

