

PAOLO BONANNI

**Dipartimento di Scienze
della Salute
Università di Firenze**

DIFTERITE

MALATTIA BATTERICA ACUTA E CONTAGIOSA CAUSATA DAL *Corynebacterium diphtheriae*.

- **Batterio Gram-positivo, immobile, parassita obbligato dell'uomo**
- **Ucciso dal calore a 60° C per 20 minuti**
- **Resistente all'essiccamento e alle basse temperature**
- **Sopravvive per mesi nell'ambiente se inglobato in materiale organico**
- **Provoca una malattia RESPIRATORIA O CUTANEA caratterizzata dalla produzione locale di tossine e da sintomi generali causati dall'assorbimento di tossine.**
- **Poco invasivo, si localizza a livello delle tonsille o del nasofaringe**
- **Se infettato da un fago produce una esotossina molto potente responsabile dei sintomi generali a carico del cuore e del sistema nervoso.**

DIFTERITE

AGENTE INFETTANTE	<i>Corybacterium Diphtheriae</i>
SERBATOIO	Uomo (ammalato o portatore)
MODALITA' DI TRASMISSIONE	Via aerea
PERIODO DI INCUBAZIONE	1 - 4 giorni
MECCANISMO DI PATOGENICITA'	Esotossina (<i>Diphtheria toxin</i>)

DIFTERITE

FORME CLINICHE:

ANGINA DIFTERICA

LARINGITE DIFTERICA

RINITE DIFTERICA

COMPLICANZE:

MIOCARDITE

PARALISI PRECOCI

PARALISI TARDIVE

DIFTERITE

TOSSINA: LOCALMENTE DA' → IPEREMIA

Il batterio, a livello delle tonsille o del nasofaringe, produce delle esotossine che localmente distruggono lo stato superficiale dell'epitelio provocando la formazione di pseudomembrane, composte di cellule epiteliali necrotizzate, leucociti, fibrina e batteri.

ESSUDATO FIBRINOSO



VELI MEMBRANOSI



CROUP (LARINGE)

POSSIBILE ASFISSIA

Le tossine producono anche danni a distanza

- MIOCARDIO (tachicardia, ipotensione, ritmo da galoppo, disturbi del ritmo; evoluzione benigna, ma se il riassorbimento della tossina è notevole può condurre a shock cardiogeno e a morte)
- CAPSULE SURRENALI (oliguria, proteinuria ed ematuria)
- NUCLEI NERVOSI (paralisi precoci che solitamente interessano il nervo glossofaringeo e paralisi tardive che possono interessare sia i nervi cranici che spinali)

EPIDEMIOLOGIA

Malattia presente in tutto il mondo (scomparsa nei Paesi sviluppati grazie alla vaccinazione di massa).

Colpisce i bambini dopo il primo anno di vita (anticorpi passivi materni protettivi per 3-4 mesi).

Incidenza spostata verso l'età adulta per la vaccinazione scarsa circolazione del germe → mancano le reinfezioni inapparenti che mantenevano elevati livelli di immunità anche a distanza di anni dalla vaccinazione.

È un'infezione aerodiffusibile, trasmessa da UOMO A UOMO (importanza dei PORTATORI SANI) e PER VIA INDIRETTA (oggetti personali, giocattoli, alimenti).

Prima della vaccinazione → 30.000 casi di malattia all'anno in Italia

Endemia (ottobre-dicembre) con episodi epidemici.

Reazione di Schick → 2 possibilità:

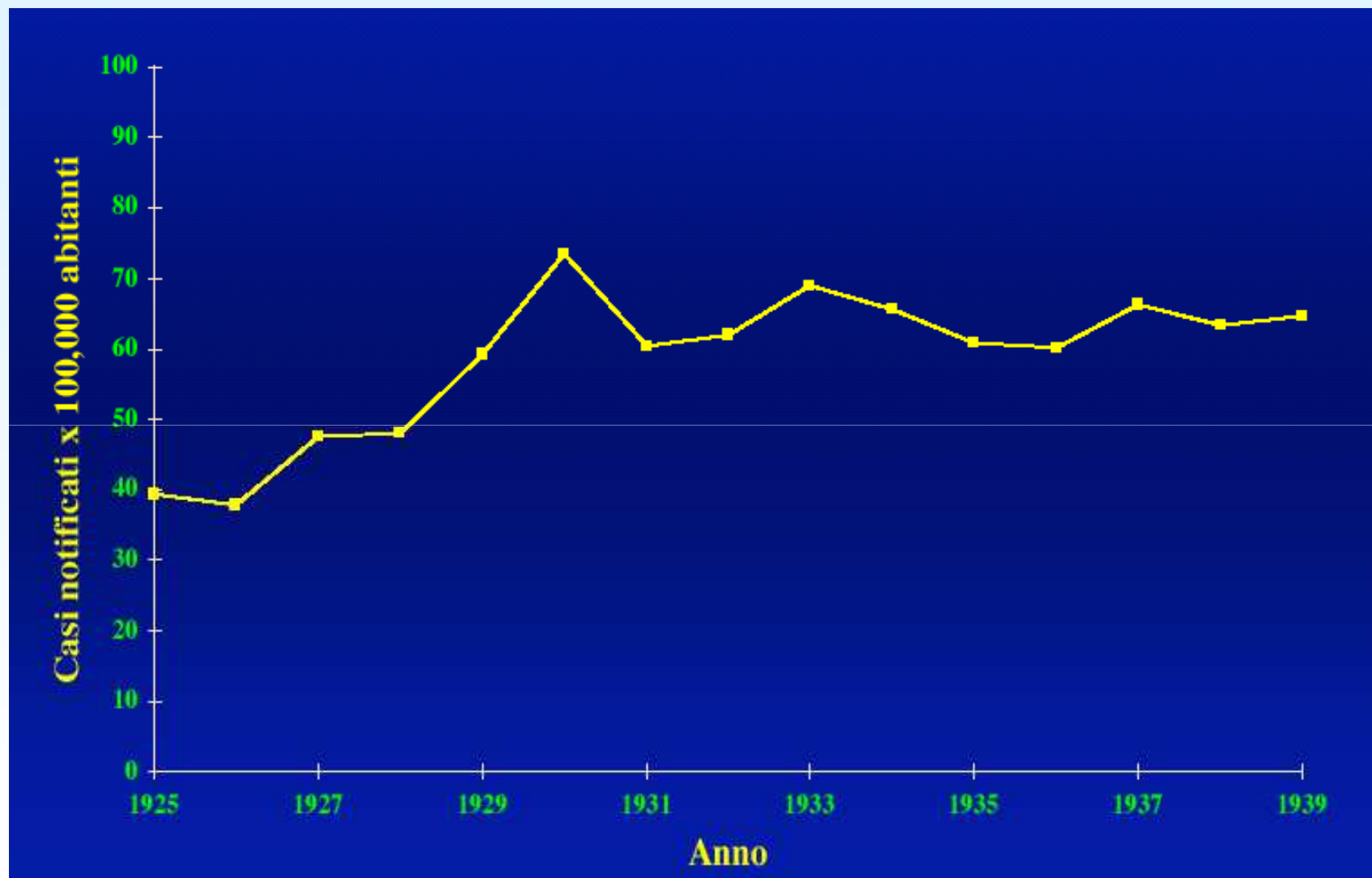
- 1) Assenza di reazione locale → presenza di anticorpi circolanti (soggetto immune);
- 2) Reazione locale con arrossamento → mancanza di anticorpi neutralizzanti la tossina (soggetto recettivo).

PROFILASSI

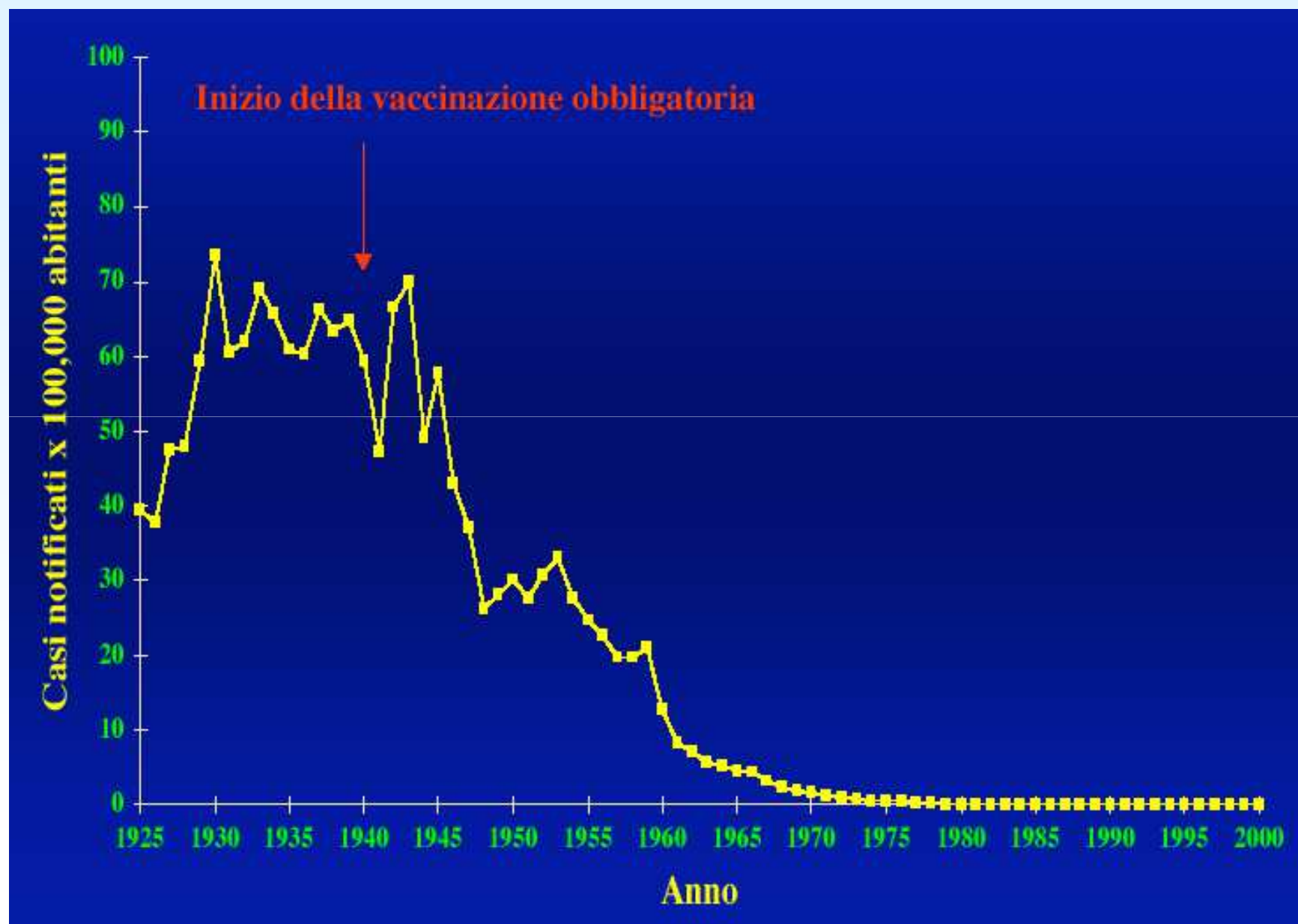
MOTIVAZIONI PER CUI VIENE FATTA LA VACCINAZIONE:

- L'elevata morbosità (25-30.000 casi/anno), la gravità della malattia (3-5.000 morti/anno), concentrata in età pediatrica, hanno indotto l'Autorità Sanitaria a promuovere la vaccinazione (anni 1930-38) ed a renderla obbligatoria per i bambini dal secondo al decimo anno di età nel 1939 (Legge n° 891 del 6/6/1939).

MORBOSITA' IN ITALIA DAL 1925 AL 1939



DIFTERITE: MORBOSITA' IN ITALIA DAL 1925 AL 2000



ANDAMENTO DELLA MALATTIA IN ITALIA DOPO L'INTRODUZIONE DELLA VACCINAZIONE

	1950	13.000 CASI / ANNO
	1955	12.000 CASI / ANNO
fino al	1956	9.000 CASI / ANNO
	1961	4.000 CASI / ANNO
	1963	2.000 CASI / ANNO
	1969	990 CASI / ANNO
	1977	177 CASI / ANNO
	1979	50 CASI / ANNO

In Toscana attualmente non circola *C. diphtheriae* (mancanza rinforzo immunità)

DIFTERITE: EPIDEMIOLOGIA

- **Nello scorso ventennio i casi nel nostro Paese sono stati estremamente rari. Ciò non deve indurre a pensare che la difterite sia un problema risolto.**
- **Tra il 1993 e il 1995 si sono verificati in Russia, per un insieme di fattori (tra cui voci infondate di effetti avversi seri da vaccino, con conseguente caduta delle coperture vaccinali) oltre 100.000 casi di difterite.**
- **In base ai dati dell'OMS, nel 2008 sono stati riportati nel mondo 7.084 casi di difterite e sono stati stimati 5.000 morti secondo i dati del 2004. La copertura mondiale stimata: 82%**

VACCINAZIONE ANTIDIFTERICA E ANTITETANICA

Anatossine. Schema della produzione

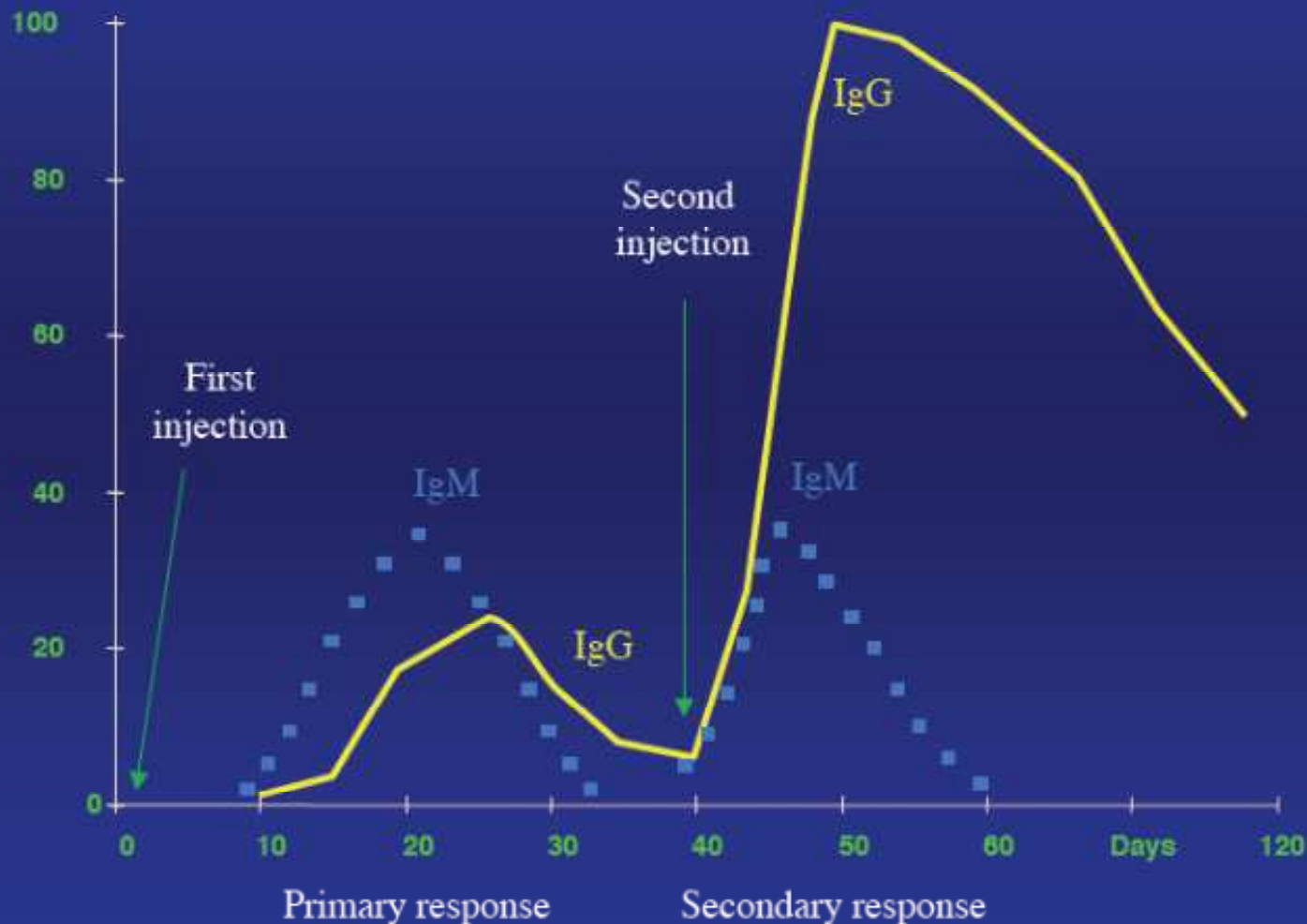
Sviluppo del procedimento	Difterite	Tetano
<i>Tossina</i> -Ceppo -Terreno	PW8 Semisintetico con idrolisato di caseina	Harward Semisintetico con idrolisato di caseina
-Coltura	2 - 10 giorni a 35° C	5 - 10 giorni a 35° C
<i>Detossificazione</i>	Formolo 0,4 - 0,5 % 42 giorni a 37° C	Formolo 0,4 - 0,5 % 21 giorni a 37° C
<i>Purificazione</i>	Precipitazione salina/ ultrafiltrazione	Precipitazione salina/ ultrafiltrazione
<i>Diluizione a</i>	10 - 15 Lf/dose/alm. 30 U.I.	10 - 15 Lf/dose/alm. 40U.I.

Adsorbimento a Fosfato o idrossido d'alluminio

RISPOSTA UMORALE AD UN VACCINO INATTIVATO

(antigene proteico)

Humoral Response to an inactivated vaccine
(protein antigen) (21)



EPIDEMIOLOGIA DELLA DIFTERITE IN ITALIA

Dopo l'introduzione della vaccinazione obbligatoria

CASI DI MALATTIA: numero progressivamente decrescente fino alla quasi totale scomparsa

INFEZIONE: progressiva riduzione, fino ad un livello molto basso

IMMUNITÀ ARTIFICIALE: presente nella maggior parte dei vaccinati

(soggetti fino a circa 53 anni) *

IMMUNITÀ NATURALE: presente nella maggior parte degli adulti e degli anziani (soggetti > di 53 anni) *

** Tendenza a progressivo decremento degli anticorpi antitossina in assenza di booster naturali*

PROFILASSI

Denuncia obbligatoria (Classe di notifica: I)

Accertamento diagnostico

Isolamento del malato fino alla negatività di 2 esami batteriologici eseguiti sul secreto rinofaringeo ogni 24 ore dopo la guarigione clinica e la cessazione del trattamento antibiotico.

Per i conviventi e i contatti è prescritta la sorveglianza sanitaria per 7 giorni dall'ultimo contatto con il malato

Disinfezione → ambienti e oggetti del malato

Ricerca dei portatori asintomatici

DIFTERITE - ICD-IX 032 - 032.9

Provvedimenti nei confronti del malato	Provvedimenti nei confronti di conviventi e di contatti
<p><u>Isolamento stretto</u> nei casi di difterite laringea; <u>isolamento da contatto</u> nei casi di difterite cutanea; l'<u>isolamento</u> può essere interrotto dopo 14 giorni di terapia antibiotica o dopo due risultati colturali negativi su campioni appropriati, prelevati a distanza di almeno 24 ore e non meno di 24 ore dopo la cessazione della terapia antibiotica.</p>	<p><u>Sorveglianza clinica</u> di <u>conviventi</u> e contatti stretti per 7 giorni dall'ultimo contatto con il paziente, con effettuazione di indagini di laboratorio per evidenziare eventuali portatori asintomatici.</p> <p>Valutazione dello stato vaccinale con:</p> <ul style="list-style-type: none">· somministrazione di una dose di richiamo in caso di ciclo vaccinale incompleto, o nel caso siano trascorsi più di 12 mesi dall'ultima dose di un ciclo completo· ciclo vaccinale completo in caso di stato vaccinale non determinabile. <p>Antibiotico profilassi, a prescindere dallo stato vaccinale e senza attendere i risultati degli esami colturali.</p>

CHEMIOPROFILASSI

Chemioprofilassi dei contatti non immuni in caso di difterite:

Eritromicina 500 mg ogni 6 ore per 7 giorni;

BAMBINI:

fino a 2 anni, 125 mg ogni 6 ore;

2-8 anni, 250 mg ogni 6 ore.

Trattare per altri 10 giorni se il tampone nasofaringeo risulta positivo dopo i primi 7 giorni di trattamento.

IMMUNOPROFILASSI

Esotossina inattivata con formolo (anatossina).

Coltivazione del *Corynebacterium diphtheriae* in brodo → produzione di esotossina → filtrazione (tossina bruta di Ramon) → trattamento con formolo → anatossina → adsorbimento su sali di alluminio.

Vaccinazione obbligatoria in Italia dal 1939. È associata alla vaccinazione antitetanica.

Possibile anche una vaccinazione trivalente anti-difterite, tetano e pertosse (**DTP**).

Schema della vaccinazione Difterite - Tetano:

3° MESE

5° MESE

11° -12° MESE

6° ANNO.

Possibile l'immunoprofilassi passiva nei non protetti esposti al contagio con siero eterologo o con Ig umane standard (scarse quantità di antitossina).

Immunoglobuline specifiche: non ancora in commercio in Italia.

SCHEDA DI VACCINAZIONE DIFTERITE-TETANO

L'efficacia individuale della vaccinazione antidifterica è *eccellente*: dal 95 al 98% dei soggetti vaccinati risultano protetti, dopo la terza inoculazione di anatosina.

ETA'	N° DOSI	VACCINO	% RISPOSTA
3° mese	I dose	Vacc. Bambini	30 %
5° mese	II dose	Vacc. Bambini	75/90 %
11/12° mese	III dose	Vacc. Bambini (rinforzo)	98 %

Le reazioni locali e generali, solitamente rare, sono tanto più lievi quanto più giovane è il soggetto vaccinato:

1. reazioni *locali*: dolore, arrossamento, edema nel punto di iniezione, eruzione di tipo erisipelatoso;
2. reazioni *generali*: assai rare le manifestazioni orticaroidi generalizzate, le sindromi emorragiche, le complicanze renali a insorgenza precoce o tardiva.

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012 - 2014

Tabella 3 - Calendario nazionale delle vaccinazioni offerte attivamente a tutta la popolazione

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-18 anni	>65 anni	ogni 10 anni
DTPa		DTPa	DTPa	DTPa	DTPa			DTPa ¹	dTpa		dT ²
IPV		IPV	IPV	IPV	IPV			IPV			
HBV	HBV ³	HBV	HBV	HBV	HBV						
Hib		Hib	Hib	Hib	Hib						
MPR						MPR		MPR	MPR ⁴		
PCV		PCV	PCV	PCV	PCV						
Men C						Men C ⁵			Men C ⁵		
HPV									HPV ⁶ (3 dosi)		
Influenza										Influenza	
Varicella									Var ⁷ (2 dosi)		

IMMUNOPROFILASSI

Controindicazioni specifiche alla vaccinazione:

- età superiore ai 7 anni;
- precedenti reazioni allergiche alla vaccinazione.

Reazioni indesiderate:

Rare nei bambini fino a 6 anni, più frequenti nell'età adulta:

infiltrato dolente nel punto di iniezione (qualche giorno)

rossore e dolore nel punto di inoculo

febbre fino a 39° C

irritabilità

Negli adulti a rischio → impiegare vaccino Td che contiene una quantità di tossina difterica ridotta: 2-4 Lf al fine di ridurre frequenza e gravità delle reazioni di ipersensibilità

Profilassi d'emergenza

Penicillina intramuscolo

oppure

1 g di eritromicina al dì per 7 giorni