

## Difterite: misure di profilassi, cenni di terapia

### Cenni di clinica ed eziopatogenesi

La difterite è una malattia batterica acuta, caratterizzata solitamente da sintomatologia a carico delle prime vie aeree, febbre non particolarmente elevata, e presenza di membrane biancastre (pseudomembrane) adese alle tonsille, alla faringe, alla mucosa nasale, in assenza di altre cause apparenti. Occasionalmente, le pseudomembrane possono essere osservate anche su altre mucose, quali la congiuntivale e la genitale, o in corrispondenza di lesioni cutanee (difterite cutanea).

L'agente responsabile della difterite è *Corynebacterium diphtheriae*, bacillo gram-positivo, immobile, acapsulato non sporigeno.

Sono conosciute 4 varietà (*var*) di *C. diphtheriae*: *mitis*, *intermedius*, *gravis* e *belfanti*, cui corrispondono non meno di 57 sierotipi ed almeno 19 tipi fagici.

Il quadro clinico della difterite è ascrivibile all'azione di una tossina proteica, costituita da due frammenti di cui il frammento B è responsabile dell'adesione ai recettori cellulari, mentre il frammento A è responsabile dell'azione tossica, per mezzo di una reazione enzimatica che inibisce la sintesi proteica con conseguente morte cellulare.

La tossina difterica diffonde per via ematica e agisce elettivamente a livello cardiaco, del sistema nervoso, renale ed epatico.

La tossinogenesi è dovuta all'infezione di *C. diphtheriae* da parte di un batteriofago (trasformazione lisogenica). Il batteriofago può essere trasferito a ceppi batterici inizialmente non tossigenici e normalmente presenti nell'apparato respiratorio, anche in situazioni non epidemiche, con conseguente conversione tossinogenica e possibile avvio di focolai epidemici.

La difterite si trasmette per contagio interumano diretto e per via aerea, e si manifesta dopo un periodo di incubazione variabile da 2 a 6 giorni.

Nei Paesi in via di sviluppo sono frequenti le forme cutanee, da sole o associate ad impetigine.

Le forme laringee sono particolarmente severe nei bambini e nei lattanti, le forme nasali più miti dal punto clinico, tendono a cronicizzare, con prolungata eliminazione dei microorganismi con le secrezioni nasali.

La letalità naturale della difterite presenta tassi variabili dal 2% al 10%.

### Epidemiologia

L'epidemia di difterite iniziata agli inizi di questo decennio negli Stati dell'Ex Unione Sovietica (CSI), sebbene controllata nelle sue manifestazioni più drammatiche grazie all'attuazione del Piano d'Azione per il controllo della difterite nella Regione Europea elaborato dall'Ufficio Regionale europeo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, continua a rappresentare una potenziale minaccia per tutti i Paesi della Regione, anche per quelli non immediatamente confinanti con le aree interessate dall'epidemia.

Gli obiettivi del Piano d'Azione, in estrema sintesi, prevedevano:

- riduzione della morbosità per difterite ai livelli pre-epidemici entro il 1996;
- riduzione della letalità specifica per difterite a meno del 2% entro il 1995;
- attuazione di massicce campagne di vaccinazione per il raggiungimento di alti tassi di copertura immunitaria (> 95%);
- diagnosi precoce e trattamento adeguato dei casi di difterite;
- indagini immediate sui contatti stretti di pazienti ed antibioticoprofilassi per prevenire casi secondari.

Queste strategie di controllo e di prevenzione hanno evitato l'avverarsi delle previsioni pessimistiche che stimavano in oltre 200.000 i casi di difterite attesi nei soli Paesi della CSI per l'anno 1995.

I casi di difterite notificati all'Ufficio Regionale europeo dell'OMS sono stati, nel 1995, 50.466 (Paesi notificanti 47 su 50), rispetto ai 47.853 nel 1994 e ai 19.604 del 1993, con aumento del 1.500% rispetto al 1990.

Russia ed Ucraina da sole notificano oltre l'80% dei casi di difterite della Regione (35.716 casi in Russia, 5.280 in Ucraina). Per la prima volta dall'inizio dell'epidemia, nel 1995 i casi di difterite notificati in Russia sono stati in numero inferiore rispetto all'anno precedente, mentre continuano ad aumentare, pur se con andamento più contenuto, negli altri Paesi della CSI.

Oltre ai casi di difterite dovuti ai fenomeni epidemici nei Paesi dell'ex URSS, casi sporadici, legati a movimenti transfrontalieri e contatti con casi o portatori in occasione di viaggi in zone epidemiche, sono stati registrati negli ultimi anni anche in Finlandia, Estonia, Germania, Polonia, Repubblica Ceca.

Epidemie di difterite sono state segnalate, in tempi recenti, in Algeria (1993-94), Ecuador (1993), Tailandia e Laos (1996).

La frequenza di movimenti commerciali e turistici da e verso aree interessate da manifestazioni epidemiche, espongono anche il nostro Paese al rischio di casi di difterite di importazione, in aggiunta ai casi autoctoni che sporadicamente vengono segnalati.

Nel periodo 1990-1995 sono stati segnalati al Ministero della Sanità 4 casi di difterite, di cui uno importato (1993); gli altri casi hanno riguardato una bambina di 5 anni, non vaccinata (1991), una donna adulta (1994) e una bambina di 2 anni regolarmente vaccinata (1995). In quest'ultimo caso il ceppo responsabile della malattia, manifestatasi sotto forma di grave epiglottite con difficoltà respiratorie, è stato tipizzato come *C. diphtheriae*, var *mitis*, non tossigenico. Forme invasive di infezioni da *C. diphtheriae* non tossigeniche sono descritte in letteratura. Nel caso del 1994 non fu possibile eseguire le prove di tossinogenesi poichè il ceppo fatto pervenire all'Istituto Superiore di Sanità non era più vitale.

Inoltre, sporadicamente vengono isolati ceppi di *C. diphtheriae* non tossigenici da soggetti asintomatici o scarsamente asintomatici e da loro contatti domestici.

## MISURE DI SANITA' PUBBLICA

### Misure di prevenzione

Come indicato nella lettera circolare 400.2/12/3685 del 27 agosto 1994, il raggiungimento ed il mantenimento di alti tassi di copertura vaccinale rappresenta il mezzo più efficace per prevenire manifestazioni epidemiche e realizzare l'obiettivo dell'eliminazione della malattia.

La vaccinazione contro la difterite è obbligatoria in Italia dal 1939, ma viene eseguita su larga scala ed omogeneamente su tutto il territorio nazionale soltanto dalla fine degli anni '50, con vaccini combinati antidifterico-tetanico (DT) o antidifterico-tetanico-pertossico (DTP).

Il mantenimento di efficaci livelli di copertura immunitaria in età pediatrica-adolescenziale deve essere garantito dalla somministrazione di una dose di richiamo in età pre-scolare (5-6 anni) con vaccino DT.

Anche in conseguenza della ridotta circolazione ambientale di *C. diphtheriae*, che riduce le possibilità di booster naturali dell'immunità nei confronti di tale agente e della sua tossina, è stato osservato in numerosi Paesi industrializzati, che da tempo conducono campagne di vaccinazione di massa, un declino del titolo di anticorpi circolanti nei soggetti adulti.

Per questo motivo è consigliabile, anche in situazioni quali quella italiana, in cui la malattia è stata virtualmente eliminata, **procedere alla somministrazione di periodici richiami, con cadenza decennale con vaccino antidifterico-tetanico per adulti (Td).**

Indicazioni in tal senso sono fornite anche nella Circolare n. 16 dell' 11 novembre 1996 relativa alla profilassi antitetanica.

### Misure di controllo su malati e contatti

La difterite è soggetta a notifica obbligatoria secondo le modalità previste dal D.M. 15 dicembre 1990, che la inserisce tra le malattie di Classe I.

Per quanto riguarda la notifica, le misure da attuare al verificarsi di un caso, di difterite sono le seguenti:

- segnalazione da parte del medico alla Azienda Sanitaria Locale competente per territorio via telefono, fax o telegramma, entro 12 ore dal semplice sospetto;
- notifica immediata da parte della Azienda USL, che avrà immediatamente avviato la relativa indagine epidemiologica, alla Regione e da questa al Ministero della Sanità - Dipartimento Prevenzione - Ufficio Profilassi Malattie Infettive, (tel 06-599442111 - 59944280, fax 06 59944242) e all'Istituto Superiore di Sanità, Laboratorio Epidemiologia e Biostatistica (tel. 06 49387212, fax.06 49387292) per fonogramma, telegramma o telefax, in cui dovranno essere riportati almeno i seguenti dati: cognome e nome del paziente, età, sesso, domicilio, luogo del ricovero, fondamenti del sospetto diagnostico, generalità del medico segnalatore e suo recapito telefonico;
- invio, ai fini della conferma diagnostica e della prova di tossinogenesi del ceppo isolato di corinebatterio all'Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica, Centro di Riferimento per i Corinebatteri ( tel 06 49902338, fax 06 49902934); solo nel caso in cui non sia stato possibile isolare il ceppo. invio dei campioni biologici prelevati dal paziente (tampone faringeo e/o nasale, e/o cutaneo, e/o vaginale) appropriatamente conservati (vedi sezione Diagnosi microbiologica di *C. diphtheriae*).

- comunicazione immediata dei risultati dell'accertamento diagnostico, siano essi positivi o negativi, al Ministero della Sanità, Ufficio Profilassi Malattie Infettive
- compilazione ed invio, per i casi confermati, del modello 15 alla Regione e da questa al Ministero della Sanità, secondo le modalità previste dal D.M. 15 dicembre 1990, e accompagnato dai risultati dell'indagine epidemiologica.
- compilazione ed invio della scheda per il Centro di Riferimento dei Corinebatteri (allegato.1).

### **Definizione di caso e criteri diagnostici**

Ai fini di notifica si intende per difterite una forma morbosa corrispondente al quadro clinico sopra descritto.

I **criteri diagnostici di laboratorio** consistono in:

- isolamento di *Corynebacterium diphtheriae* da campioni biologici, oppure
- incremento pari o superiore a 4 volte del titolo anticorpale, in campioni ottenuti prima della somministrazione di vaccino o immunoglobuline specifiche

I casi di difterite possono essere così classificati:

#### **Caso sospetto**

presenza di laringite, tonsillite o rinofaringite e di pseudomembrane

#### **Caso probabile**

caso sospetto più uno dei seguenti sintomi e segni e dati anamnestici: contatto recente (meno di due settimane) con un caso confermato; casi di difterite tra la popolazione locale; stridore laringeo; tumefazione/edema del collo, petecchie della sottomucosa o della cute; collasso circolatorio da stato tossico; insufficienza renale acuta; miocardite e/o paralisi flaccida insorte da una a sei settimane dopo l'inizio della sintomatologia; decesso.

#### **Caso confermato**

caso probabile **confermato** mediante isolamento di un ceppo tossigenico di *C. diphtheriae* da una sede tipica (naso, laringe, ulcera cutanea, ferita, orecchio, congiuntiva, vagina) o incremento pari o superiore a 4 volte del titolo anticorpale, in campioni ottenuti prima della somministrazione di vaccino o antitossina.

### **Diagnosi microbiologica di *Corynebacterium diphtheriae***

#### **Raccolta dei campioni**

- In caso di **sospetta difterite** prelevare, prima della somministrazione di antibiotici:
  1. **tamponi faringei, tamponi nasali e pseudomembrane** (se presenti)
  2. tamponi da **ferite** (in caso di lesioni cutanee)
  3. sangue per (eventuale) emocoltura (*C. diphtheriae* può essere isolato dal sangue nel caso di endocarditi ed artriti settiche)
- Per l'accertamento autoptico di difterite, prelevare, post-mortem, tamponi faringei e nasali, pseudomembrane ed eventualmente organi interni bersaglio (rene, surrene. miocardio).

- Prelevare un campione di **sangue** (prima dell'eventuale somministrazione di immunoglobuline o siero antidifterico) per la determinazione del titolo anticorpale anti-tossina difterica nel siero. Conservare il siero congelato a temperature  $\leq -20^{\circ}\text{C}$ .

### **Trasporto dei campioni**

- I campioni prelevati devono essere consegnati immediatamente al laboratorio..Nel caso ciò non sia possibile, seminare il campione su terreno di trasporto di Amies..Se il trasferimento richiede più di 24 ore, usare i terreni di trasporto al gel di silice.

Se il campione é costituito da pseudomembrane, queste debbono essere trasportate in condizioni di refrigerazione (+4 °C).

### **Terreni per l'isolamento di *C. diphtheriae***

- Seminare (per strisciamento ed infissione) in parallelo i campioni su:
  1. agar Columbia-sangue di montone al 5% con o senza acido nalidixico e colistina
  2. terreno di Hoyle al tellurito di potassio; oppure un qualsiasi terreno agar base addizionato di sangue e di tellurito di potassio (per es: agar Columbia - sangue di montone al 5% addizionato di tellurito di potassio e di cistina
  3. terreno di Tinsdale
- In parallelo si può seminare anche su terreno di Loeffler, utile per una migliore visualizzazione dei granuli metacromatici alla colorazione di Albert. Tuttavia, tale terreno, non è indicato per l'isolamento primario, in quanto se il numero di colonie di *C. diphtheriae* nel campione é molto esiguo, la sua crescita può essere sopraffatta da quella della flora residente.
- Nel caso non fossero disponibili i terreni selettivi per corinebatteri, applicare sulla piastra di agar Columbia- sangue (terreno al punto 1) un dischetto di fosfomicina e identificare i corineformi che crescono nella zona circostante il dischetto.
- Incubare per 24-48 h a 37 °C in assenza di CO<sub>2</sub> (la presenza di CO<sub>2</sub> non permette di evidenziare gli aloni sul terreno di Tinsdale).

Qualora il campione fosse pervenuto al laboratorio nel terreno di trasporto al gel di silice, inumidire il tampone e strisciarlo sui terreni indicati in precedenza e quindi immergerlo in brodo addizionato di plasma o sangue ed incubarlo a 37.°C per 24 ore..Successivamente seminare alcune gocce sui terreni selettivi per *C. diphtheriae*.

### **Conservazione dei campioni**

Dopo la semina conservare i tamponi a + 4 °C e le pseudomembrane a temperature  $\leq 20^{\circ}\text{C}$ . Conservare comunque aliquote del materiale biologico per successive ricerche anche di tipo molecolare (PCR, etc.) da eseguirsi presso il Centro di Riferimento per i Corinebatteri, Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica dell' Istituto Superiore di Sanità.

### **Identificazione presuntiva di *C. diphtheriae***

Sul **terreno di Hoyle o su altri terreni al sangue e tellurito** le colonie di *C. diphtheriae* sono di colore grigio-nere e l'aspetto cambia a seconda della varietà di *C. diphtheriae*:

- tipo *gravis*, colonie del diametro di 1,5-2,5 mm, smussate, superficie opaca, presentano un centro rilevato e pieghe radiali..Le colonie si possono far scivolare sulla superficie del terreno..Normalmente non emolitiche (se si usa sangue non lisato);
- tipo *mitis*: colonie del diametro di 1,5-2,0 mm, con margini regolari, convesse, con superficie opaca..Piccola zona di beta emolisi intorno alla colonia;
- tipo *intermedius*: colonie del diametro di 0,5-1,0 mm, piatte, traslucide.

### **Nota di diagnosi microbiologica differenziale**

- *C. pseudodiphthericum* (*C. hoffmanii*): colonie abitualmente arrotondate, bianche o grigiastre del diametro di 1,5-0,75 mm.;
- *C. xerosis*: colonie nere brillanti di dimensioni variabili;
- streptococchi: colonie nere piccolissime.

Il **terreno di Tinsdale**, a base di tiosolfato di sodio, cistina e tellurito, serve per evidenziare la produzione di cisteinasi..Su questo terreno:

- tutti i tipi di *C. diphtheriae* formano colonie grigio-nere, lisce e lucenti, dalla superficie convessa, con qualche differenza nella dimensione ed un alone bruno scuro dopo 24-48 ore di incubazione in assenza di CO<sub>2</sub>.
- *C. ulcerans* ed *C. pseudotuberculosis* producono anch'essi il caratteristico alone del *C. diphtheriae*.
- altri corinebatteri, non producono colorazione del terreno.
- streptococchi, stafilococchi, neisserie, pneumococchi, klebsielle, emofili: colonie piccolissime nere senza colorazione del terreno.

Alcuni ceppi di *C. diphtheriae* risultano inibiti dal tellurito di potassio e perciò é indispensabile la semina del campione su terreni non selettivi al sangue (come al punto 1) .

Per l'identificazione presuntiva, le colonie sospette di *C. diphtheriae* cresciute sui vari terreni vengono prelevate e colorate con Gram (positive), Albert (granuli metacromatici), saggiate per la produzione di catalasi (positiva) e attività.pirazinamidasica (PYZ negativa)..Questi saggi, insieme alla produzione di cisteinasi (che si rileva sul terreno di Tinsdale) permettono di stabilire se il corineforme é potenzialmente tossinogenico, ossia se si può trattare di *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* e *C. pseudotuberculosis*. (anche ceppi di *C. ulcerans* e *C.pseudotuberculosis* possono produrre una tossina difterica).

### **Identificazione definitiva di *C. diphtheriae***

L'identificazione definitiva di *C. diphtheriae* e degli altri corinebatteri potenzialmente tossinogenici si basa su prove biochimiche..Le prove convenzionali da eseguirsi sono: riduzione dei nitrati, idrolisi dell'urea, produzione di catalasi, cisteinasi, attività pirazinamidasica e fermentazione di glucosio, saccarosio, maltosio e amido.

La tabella riassume i saggi biochimici per l'identificazione di *C. diphtheriae* e la sua diagnosi differenziale con altre specie di corinebatteri.

## Caratteristiche biochimiche di alcune specie di *Corynebacterium*

specie	. CYS	PYZ	glucosio	maltosio	saccarosio	amido	nitrati	ureasi
<i>C.diphtheriae</i>								
<i>var gravis</i>	+	-	.+	+	-	+	+	-
<i>var mitis</i>	+	-	.+	+	-	-	+	-
<i>var intermedius</i>	+	-	.+	+	-	-	+	-
<i>var belfanti</i>	+	-	.+	+	-	-	-	-
<i>C. ulcerans</i>	+	-	.+	+	-	+	-	+
<i>C. pseudotuberculosis</i>	+	-	.+	+	-	+	-	+
<i>C. pseudodiphthericus</i>	-	+	.-	-	-	-	+	+
<i>C. xerosis</i>	-	+	.+	+	+	-	+	-

CYS= produzione di cisteinasi (si evidenzia sul terreno di Tinsdale)

PYZ= attività pirazinamidasi

### Provvedimenti nei confronti del malato

- Isolamento stretto nei casi di difterite laringea e isolamento di contatto nei casi difterite cutanea; l'isolamento 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 prima di 24 ore dopo la cessazione della terapia antibiotica;
- disinfezione continua. di tutti gli oggetti venuti in contatto con il paziente;
- disinfezione terminale. della stanza di degenza;
- trattamento specifico antitossico ed antibiotico, iniziato immediatamente, senza attendere i risultati degli esami di laboratorio.

Il trattamento antibiotico non è un sostituto della terapia antitossica ed è necessario per eliminare il microrganismo e prevenire ulteriori contagi. L'Organizzazione Mondiale della Sanità indica come antibiotici di scelta. la penicillina e, in caso di allergia a questa, l'eritromicina ai seguenti dosaggi:

#### **bambini**

**penicillina procaina G:** 50.000 U/Kg/die per via i.m. in unica dose giornaliera

**benzilpenicillina:** 100.000 U/Kg/die per via i.m. suddivise in due dosi giornaliere

**eritromicina:** 40-50 mg/kg/die fino ad un massimo di 2 g/die per via i.m, suddivisi in 4 dosi giornaliere, fino a che il paziente può agevolmente deglutire, dopodiché è possibile passare alla somministrazione di eritromicina per os.

#### **adulti**

**penicillina procaina G:** 1.200.000 U/die per via i.m. in unica dose giornaliera

**benzilpenicillina:** 4.000.000 U/die per via i.m. suddivise in due dosi giornaliere

**eritromicina:** 2 gr/die per via i.m, suddivisi in 4 dosi giornaliere, fino a che il paziente può agevolmente deglutire, dopodiché è possibile passare alla somministrazione di eritromicina per os.

La terapia antibiotica deve essere prolungata per almeno 14 giorni.

Il trattamento specifico antitossico va eseguito somministrando siero antidifterico eterologo o immunoglobuline specifiche antidifteriche. Prima della somministrazione del siero eterologo è

necessario verificare la presenza di eventuale ipersensibilità al prodotto e praticare terapia desensibilizzante. Le dosi di antitossina dipendono dalla localizzazione, dalla durata e dalla gravità dell'infezione.

I dosaggi consigliati per il trattamento antitossico sono i seguenti:

**siero antidifterico eterologo:**

difterite nasale	10.000-.20.000 U.I..per via i.m.
difterite tonsillare	15.000-.25.000 U.I..per via i.m o e.v.
difterite faringea o laringea	30.000-.50.000 U.I..per via i.m o e.v.
tipi misti-diagnosi ritardata (forme tossiche gravi)	60.000-100.000 U.I..per via i.m o e.v.

**immunoglobuline umane specifiche:**

da 1.200 a 20.000 U.I. a seconda della severità dell'affezione e dell'età del paziente, per via I.M. o per via e.v. diluita in soluzione fisiologica 1:20 e somministrata per infusione lenta (15 gtt/min). La somministrazione per via e.v. è sconsigliata in caso di ipogammaglobulinemia e agammaglobulinemia.

La somministrazione di antitossina è inefficace, dal punto di vista terapeutico, una volta che la tossina si sia completamente fissata ai recettori.

Alla difterite clinica non residua necessariamente immunità naturale, pertanto, i pazienti non vaccinati devono ricevere immediatamente una dose di Td ( o di DT) e successivamente completare il ciclo di vaccinazione con ulteriori tre dosi

I pazienti parzialmente vaccinati debbono completare il ciclo di vaccinazione secondo i calendari di vaccinazioni consigliati per l'età. Quelli con dose di richiamo antecedente a cinque anni o, in generale, con basso titolo anticorpale, devono ricevere una dose di richiamo durante la convalescenza.

**Provvedimenti nei confronti dei contatti**

L'approccio razionale al trattamento di contatti stretti di casi, sospetti o confermati di difterite, prevede:

- la sorveglianza clinica per 7 giorni dall'ultimo contatto;
- l'effettuazione di indagini di laboratorio per evidenziare eventuali portatori asintomatici;
- la antibiotico profilassi;
- la vaccinazione, se lo stato vaccinale è incompleto (richiamo) o sconosciuto (ciclo completo).

Per contatti ravvicinati si intendono:

- familiari e conviventi;
- soggetti che frequentino "regolarmente" (quotidianamente) il domicilio del paziente;
- partners sessuali;
- colleghi di lavoro che condividano la stessa stanza;
- operatori sanitari esposti.

Per sorveglianza clinica si intende la ricerca giornaliera di segni e sintomi riferibili a difterite, anche mediante l'esame del cavo oro-faringeo per la presenza di membrane, e la misurazione della temperatura.

I campioni di scelta per l'effettuazione di indagini di laboratorio sono rappresentati da tamponi faringei e nasali, prelevati prima della somministrazione di antibiotici; non deve essere



trascurata la possibilità di difterite cutanea, o di altre localizzazioni mucose, per cui dovrebbero essere prelevati anche tamponi da altre lesioni sospette.

I possibili casi/contatti debbono essere esaminati a prescindere dal loro stato vaccinale. I portatori asintomatici possono trasmettere efficientemente l'agente patogeno e la loro identificazione può supportare la diagnosi clinica di difterite in attesa della conferma di laboratorio, o quando questa non sia possibile, per esempio per effetto della terapia antibiotica, nel caso sospetto.

Gli antibiotici di scelta per la profilassi antidifterica in contatti sono rappresentati da penicillina, eritromicina e clindamicina.

Il regime profilattico raccomandato consiste in:

- una dose singola di **benzilpenicillina** i.m..(600.000 unità per i bambini fino a 6 anni, 1.200.000 unità per tutti gli altri soggetti), oppure
- **eritromicina** per os per 7-10 giorni (40 mg/kg/die per i bambini; 1 g/die per gli adulti).

La somministrazione di una dose unica di penicillina presenta migliore accettabilità, soprattutto nei casi in cui possa risultare difficile sorvegliare i contatti per 7 giorni, tuttavia l'eritromicina è una valida alternativa, in particolar modo per i casi di intolleranza alla penicillina.

Non è necessario attendere i risultati di laboratorio prima di intraprendere l'antibiotico profilassi sui contatti.

I corinebatteri, che continuano a circolare anche in situazioni non epidemiche, sono suscettibili ai comuni antibiotici; la loro suscettibilità è stata conservata anche in situazioni epidemiche che hanno richiesto e richiedono l'impiego di notevoli quantità di antibiotici.

L'esame colturale sui contatti può essere ripetuto, al termine del ciclo di antibiotico profilassi, con ripetizione dello stesso nelle persone che presentino ancora positività.

Tutti i contatti di casi di difterite, a prescindere dall'esecuzione dell'antibiotico profilassi, dovrebbero ricevere la vaccinazione antidifterica con Td o DT, a seconda dell'età e dello stato vaccinale.

I contatti che avessero ricevuto in passato meno di 3 dosi di vaccino, o con stato vaccinale sconosciuto, debbono ricevere immediatamente una dose di vaccino, e completare successivamente il ciclo. Una dose di richiamo va somministrata anche a persone con ciclo vaccinale completato (3 dosi) da più di dodici mesi.

### **Valutazione della protezione immunitaria**

Lo stato immunitario nei confronti della difterite può essere valutato mediante metodiche in vivo ed in vitro.

Il test di neutralizzazione in vivo presenta tuttavia scarsa utilità pratica a causa del costo elevato, della necessità di impiegare un gran numero di animali di laboratorio, e anche per la variabilità dei risultati del test a seconda della concentrazione della tossina usata per la titolazione, dell'avidità dell'anticorpo e della specie animale impiegata per il test.

Tra i test in vitro, fornisce risultati molto soddisfacenti per specificità, sensibilità e riproducibilità il test di neutralizzazione su colture cellulari in micropiastre (limite di sensibilità = 0,005 UI/ml).

I test di emoagglutinazione passiva ed ELISA sono rapidi e di facile impiego, ma possono presentare alcuni inconvenienti quali scarsa sensibilità (emoagglutinazione passiva) e scarsa specificità (ELISA), con possibili risultati “falsi positivi” e “falsi negativi” (limite di sensibilità.= 0,01 - 0,1 UI/ml).

Anche se c'è una buona correlazione tra protezione clinica e presenza di anticorpi circolanti, non esiste un titolo anticorpale in grado di conferire sicuramente protezione nei confronti della malattia. Un titolo di anticorpi circolanti compreso tra 0,01 UI/ml e 0,09 UI/ml dovrebbe essere in grado di fornire protezione nei confronti della malattia (non dell'infezione); viene considerato sufficientemente protettivo un titolo  $\geq 0.1$  UI/ml (vedere allegato.2).

Una reazione positiva al test di Schick corrisponde ad assenza di anticorpi antidifterici, mentre un test di Schick negativo dovrebbe corrispondere ad un livello di anticorpi circolanti pari ad almeno 0,01 UI/ml.

I risultati del test di Schick sono fortemente influenzati dalla reattività cutanea, per cui sono possibili falsi positivi in caso di iperreattività e falsi negativi in caso di anergia cutanea, frequente nei neonati e nei bambini molto piccoli, e pertanto essi debbono essere valutati con estrema prudenza ricorrendo, ogni volta che sia necessario e fattibile, alla titolazione anticorpale mediante metodiche in vitro.

### **Profilassi internazionale**

I viaggiatori internazionali diretti verso zone endemo-epidemiche debbono essere informati del potenziale rischio di contrarre la difterite, e consigliati sulla opportunità di sottoporsi a vaccinazione antidifterica che, a seconda dello stato vaccinale, consisterà in un richiamo, con vaccino Td (soggetti che abbiano ricevuto in passato un ciclo completo ed eventuali richiami da più di 5 anni), o almeno due dosi di vaccino Td o DT, (stato vaccinale sconosciuto, assenza di vaccinazione), praticate a distanza di 4 settimane l'una dall'altra, con completamento del ciclo di vaccinazione secondo i tempi consigliati per l'età.

### **Controindicazioni alla vaccinazione - effetti indesiderati**

La vaccinazione antidifterico-tetanica deve essere, di norma, rimandata in caso di malattie febbrili in atto: indisposizioni minori, quali malattie da raffreddamento o altre infezioni delle vie aeree superiori, non costituiscono controindicazioni, anche temporanee, alla vaccinazione; ugualmente non è necessario rimandare la vaccinazione in caso di trattamenti con cortisonici per uso locale o per uso sistemico a basso dosaggio, e in caso di affezioni cutanee quali dermatosi, eczemi, infezioni cutanee localizzate (Cfr. Circolare n° 9 del 26 marzo 1991).

Persone con alterazioni dell'immunocompetenza per effetto di trattamenti immunosoppressori possono essere ugualmente vaccinate con vaccini uccisi o a base di anatossine, anche se la loro risposta potrebbe essere non ottimale; la decisione di eseguire o differire la vaccinazione spetta al medico curante, sulla base dell'evidenza clinica. In caso di rischio immediato (contatto con casi), il vaccino deve essere ugualmente somministrato.

La condizione di sieropositività per HIV non costituisce di per se stessa una controindicazione alla vaccinazione antidifterico-tetanica.

Manifestazioni di ipersensibilità immediata, o reazioni di tipo neurologico in seguito ad una somministrazione di vaccino, rappresentano controindicazione assoluta a successive dosi dello stesso vaccino; non costituisce invece controindicazione il dato anamnestico di precedenti effetti indesiderati in sede locale.

Lo stato di gravidanza non controindica la somministrazione di vaccini a base di anatossina; in assenza di più stringenti indicazioni può essere differita al terzo trimestre.

I vaccini antidifterici-tetnici non contengono albumina né altri emoderivati come eccipienti.

Il congelamento del vaccino determina precipitazione dell'adiuvante, con conseguenti possibili reazioni infiammatorie in corrispondenza del punto di inoculo.

Pertanto, i vaccini DT, Td e DTP debbono essere conservati a temperature comprese tra 4°C e 8°C, evitando scrupolosamente il congelamento, e scartando fiale che presentino la rapida formazione di sedimento dopo agitazione.

Gli effetti indesiderati segnalati più frequentemente in associazione con la vaccinazione antidifterico-tetnica sono rappresentati da reazioni nel punto di inoculazione (eritema, tumefazione, indurimento, dolore). Vengono inoltre segnalati febbre e malessere generale di lieve entità. Reazioni generalizzate più severe, quali iperpiressia di grado elevato o manifestazioni di ipersensibilità immediata (orticaria generalizzata, difficoltà respiratorie, asma, shock anafilattico) sono molto meno frequenti.

Gli eventi avversi a vaccinazione vanno segnalati all'Ufficio Profilassi Malattie Infettive, Dipartimento della Prevenzione, secondo le modalità indicate nella Lettera Circolare 400.2/26V/1961 del 23 marzo 1995.

Il Ministro  
.BINDI

LV  
SS

Per copia conforme  
all'originale:

Il Dirigente  
Dr. Salvatore Squarcione

**Interpretazione dei livelli anticorpali ai fini della protezione immunitaria nei confronti della difterite**

<b>titolo anticorpale</b>	<b>stato immunitario</b>
< 0,01 UI/ml	suscettibilità
.0,01. UI/ml	minimo livello di anticorpi.circolanti in grado di conferire un <b>certo</b> grado di protezione immunitaria
.0,01 - 0,9 UI/ml	livelli di anticorpi circolanti in grado di conferire un <b>certo</b> grado di protezione immunitaria
.0,1 UI/ml	livello <b>protettivo</b> di anticorpi.circolanti
≥ 1 UI/ml	livello di anticorpi circolanti in grado di conferire protezione anche a <b>lungo termine</b>

**Fonte Ministero della salute**

**Il testo di questo documento non riveste carattere di ufficialità e non è sostitutivo in alcun modo della pubblicazione ufficiale cartacea.**