

## VIRUS E FEBBRI EMORRAGICHE: NON SOLO EBOLA

Giuseppe Luzi



Si tratta di malattie infettive ad insorgenza acuta. Con sintomi abbastanza caratteristici se non patognomonic: febbre, emorragie a localizzazione cutanea e nei visceri. Prendendo in considerazione la loro “area” geografica e le forme più note la loro distribuzione è la seguente:

- febbre di Lassa (causa: Arenavirus): America Latina; Africa centro-occidentale, Bolivia, Argentina, Venezuela, Brasile);
- febbre da virus Marburg (causa: Filovirus): Uganda, Kenia, Zimbabwe;
- febbre da virus Ebola (causa: Filovirus): Zaire, Congo, Liberia, Sudan, Uganda;
- febbre causata dalla famiglia dei Bunyaviridae (Febbre della Rift Valley, Hantavirus, etc.);
- febbre da Flaviviridae (febbre gialla, Dengue, febbre emorragica di Omsk, malattia della foresta di Kyasanur).

Vediamo gli aspetti più rilevanti delle patologie caratteristiche delle febbre emorragiche.

Il virus della **febbre di Lassa** è un virus a RNA a singola elica che viene trasmesso dal ratto africano (*Mastomys natalensis*). La trasmissione si verifica per contatto diretto o indiretto. Per esempio alimenti o acqua contaminata dalle urine del ratto sono una via di trasmissione, ma è nota anche una via inalatoria per aerosol. Le infezioni nosocomiali sono possibili attraverso la via

ematica e a causa del vomito. L’incubazione non supera i 10 giorni. Il paziente lamenta, oltre alla febbre, uno stato di malessere generale con dolori muscolari e articolari. Abbastanza caratteristica è la congiuntivite. Entro la seconda settimana la situazione peggiora con grave coinvolgimento sistemico. Si osservano emorragie cutanee e a carico delle mucose. Tipico è l’edema diffuso della faccia. L’exitus è causato da uno stato di shock e/o insufficienza epatica grave, ad andamento acuto.

Particolarmente aggressiva la manifestazione clinica nelle donne in corso di gravidanza. La patologia, nella fase di guarigione, può associarsi a sordità permanente. Nei territori nei quali il virus di Lassa è endemico sono possibili forme ad andamento clinico lieve, con febbri ad andamento moderato. Possibili infezioni subcliniche. Il virus è ad alta contagiosità e, come si verifica per le febbre emorragiche in generale, il personale sanitario è quello più a rischio e deve essere educato per adottare opportune misure di protezione.

Nel 1967, studiando il *Cercopithecus aethiops* (“scimmia verde” importata dall’Uganda), si dimostrò che un virus a trasmissione interumana era in grado di provocare un focolaio epidemico. Il riferimento a **Marburg** riguarda la città nella quale si è verificato l’episodio. Si tratta, in questo caso, sempre di un virus a RNA, della famiglia dei Filoviridae (genere Filovirus). Le scimmie esposte vengono infettate e vanno incontro ad exitus.

Per cui è dubbio che siano proprio i primati a mantenere la stabilità del ciclo biologico. La penetrazione si verifica per contatto diretto o per via inalatoria. La disseminazione per via ematogena causa lesioni in quasi tutti gli organi. Il periodo di incubazione va da tre a nove giorni, con esordio caratterizzato da cefalea, vomito, diarrea, dolori ossei e muscolari, febbre.

La febbre progredisce nei primi 8-10 giorni. Di solito in quinta giornata (talora prima), compare un esantema maculo-papuloso, associato o meno a enantema. In un terzo dei casi, immediatamente dopo, si manifesta una gravissima sindrome emorragica. La mortalità si aggira tra il 30-40 % dei pazienti ricoverati (di solito per insufficienza cardiaca o renale). Non esiste una terapia specifica.

#### Marburg virus:

Public Domain view terms Photo Credit: Content Providers(s): CDC/ Dr. Erskine Palmer, Russell Regnery, Ph.D. - This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), with identification number #275.



Il terzo virus da considerare, virus ormai quotidianamente all'attenzione delle cronache in tutto il mondo, è anch'esso un Filoviridae (genere Filovirus), al microscopio elettronico abbastanza vicino morfologicamente al virus Marburg, ma con caratteristiche antigeniche diverse. È l'**Ebolavirus**. La sua prima identificazione risale al 1976. Si riconoscono 4 sottotipi (Sudan, Costa d'Avorio, Zaire, Bundibugy) e un sottotipo non patogeno per l'uomo (Reston).

Uno degli aspetti peculiari di questo virus è la possibilità di essere trasmesso per contatto interumano. Il periodo di incubazione va da 2 a 20 giorni circa (con una media di una settimana). Sintomi noti comuni ad altre forme: febbre, mal di testa, comparsa di vomito e diarrea, dolori articolari e muscolari ed esantema maculo-papuloso.



Le manifestazioni emorragiche viscerali, gravissime, si hanno attorno al settimo giorno: i soggetti colpiti hanno una mortalità superiore al 70-80%. L'analisi al microscopio elettronico rivela

la struttura tipica del Filovirus con filamenti di circa 70-80 nanometri. Gli studi su questo agente patogeno dimostrano che con ogni probabilità il virus è trasmesso all'uomo con contagio animale. Ebola si trova, per esempio, in gorilla dell'Africa Centrale (ospiti). Almeno tre specie di pipistrelli sono portatrici del virus (i veri ospiti naturali). Il problema è complesso ma un articolo pubblicato sulla rivista *Science* da Gretchen Vogel (Are bats spreading Ebola across Sub-Saharan Africa?) nell'aprile di quest'anno sembra aprire uno spiraglio per una comprensione migliore del problema.

Sotto il profilo strettamente epidemiologico il virus Ebola, essendo altamente aggressivo, e causando la morte dei soggetti colpiti, nella maggior parte dei casi, non rappresenterebbe un rischio di alta diffusione. Tuttavia quello che si sta verificando ai nostri giorni, con **migliaia di casi** colpiti dell'infezione deve far riflettere su certezze acquisite o ritenute tali. Ebola viene introdotto nel nostro organismo attraverso uno stretto contatto con sangue, secrezioni biologiche, organi, liquidi organici provenienti da animali infetti. In Africa esiste documentazione di contagio attraverso la manipolazione di scimpanzé infetti, gorilla, pipistrelli, scimmie, antilopi della foresta, porcospini rinvenuti morti o malati nella foresta fluviale.

Il contagio uomo-uomo si verifica sempre per contatto da soggetto colpito a soggetto sano (lesioni cutanee o delle membrane mucose rappresentano la breccia attraverso la quale il virus può penetrare con varie secrezioni organiche). Di particolare significato, per esempio, le cerimonie di inumazione. Infatti, i parenti o gli amici del defunto, morto a causa di Ebola toccano la salma e questo gesto può essere sufficiente a contagiare. Si deve ricordare che i soggetti con infezione sono in grado di contagiare durante tutto il periodo nel quale il virus è presente nel sangue e nelle secrezioni.

Dopo la guarigione, nei soggetti più fortunati, il virus può comunque essere ancora presente (per esempio nel liquido seminale).

Un altro importante patogeno, con una storia del tutto peculiare, è l'**Hantavirus**. Ne esistono diversi ceppi ma uno è in grado di provocare danni assai importanti. Si distinguono, una patologia polmonare (HPA, Hantavirus Pulmonary Syndrome) e una patologia con febbre emorragica e sindrome renale (HFRS, Hemorrhagic Fever

Una delle configurazioni del virus Ebola, ricavata dal microscopio elettronico.

Renal Syndrome). In Europa e in Asia si osserva la variante HFRS, con un tasso di mortalità che può arrivare al 15%. In America è caratteristica la forma respiratoria che giunge ad una mortalità del 60% circa. Da quanto emerge nella letteratura storica è possibile che già un migliaio di anni fa i cinesi abbiano avuto contezza della forma HFRS. Nell'invasione giapponese della Manciuria del 1930 la febbre probabilmente fece comparsa tra i soldati. Furono soprattutto i giapponesi, già dagli anni Quaranta del XX secolo, che cominciarono uno studio accurato del problema. Le truppe ONU che vennero impiegate nella guerra di Corea (1954) ebbero una forma di febbre emorragica definita "coreana".

Ulteriori studi portarono a chiarire l'eziopatogenesi delle diverse forme e furono stabilite le connessioni tra i differenti focolai insorti, anche in territori lontani. L'OMS nel 1983 caratterizzò con precisione la variante HFRS. Il termine Hantavirus prende la sua definizione dal fiume Hantaan che scorre in Corea nella regione dove probabilmente ha preso origine il ceppo prototipo. Di più recente identificazione è la variante HPA. Il tutto parte dalla morte di un'indiana Navajo nell'aprile 1993. Lo stesso accade al suo fidanzato. Medici del territorio segnalano episodi analoghi caratterizzati da alcuni decessi con coinvolgimento dell'apparato respiratorio. Il problema non si chiariva neanche con l'autopsia.

L'indagine "sul terreno" portò ad acquisire notizie dai Navajo più anziani che ricordavano come in anni lontani una simile manifestazione era stata osservata. La correlazione avvenne proprio in considerazione dei cambiamenti climatici che avevano, come conseguenza della caduta delle piogge, portato a una crescita della popolazione di topi. E alla fine i topi furono identificati come riserva del virus. Ulteriori indagini portarono a ipotizzare che per HPS la trasmissione potesse essere anche tra uomo e uomo. In sostanza Hantavirus appartengono alla famiglia dei Bunyaviridae. Hanno forma sferica/ovale e RNA.

I roditori ne rappresentano il serbatoio.

In Europa e in Asia si hanno due manifestazioni cliniche: la febbre emorragica con sindrome renale e una nefropatia epidemica. In America l'infezione causa una sindrome polmonare con una letalità elevata (superiore al 50-60%), sindrome che evolve con insufficienza respiratoria acuta. In caso di HFRS la trasmissione all'uomo si verifica per via respiratoria con inalazione di piccole frazioni essiccate di feci di topo. Non viene ammessa la trasmissione interumana. Nel caso della HPA la diffusione si ha per contatto diretto o per via inalatoria di particelle di feci di roditori.

**Malattia della foresta di Kyasanur.** Colpisce in India e viene trasmessa da zecche. Costituiscono serbatoio roditori, topo, scimmie. La zecca incriminata è probabilmente la *Haemaphysalis spinigera*. La malattia non si trasmette da uomo a uomo. Le manifestazioni emorragiche riguardano le forme più gravi.

**Febbre emorragica di Omsk.** Diffusa nella Siberia Occidentale, in Russia, è una forma di patologia virale (Flavivirus) che, come in altre varianti cliniche, si caratterizza per febbre, cefalea, forti dolori muscolari e manifestazioni emorragiche di varia gravità. Polmonite, sindrome nefrosica e quadro meningitico sono anche descritti nel 30-40% dei soggetti colpiti. L'interesse di questa patologia riguarda il ruolo particolare svolto dall'ecosistema. Il virus responsabile è trasmesso dalla zecca *Dermacentor reticulatus*, ma molti pazienti si infettano grazie al contatto diretto con *Ondatra zibethicus* (topo muschiato). Il topo venne introdotto in questo territorio negli anni Trenta del XX secolo, modificando la preesistente nicchia ecologica.

Purtroppo questo topo è sensibile al virus. Di conseguenza cacciatori, escursionisti, persone che si recano nel contesto ambientale dove si trovano le zecche portatrici del virus possono essere colpiti. Secondo quanto riporta il sito CDC il virus può essere trasmesso anche con il latte di capre o pecore contagiate. ■



Nota del CDC per dimostrare come il virus Ebola non si contrae.

Il prof. Giuseppe Luzi svolge attività di consulenza medica quale specialista di Immunologia Clinica.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641