

REVIEW/RASSEGNA

Il lungo viaggio dell'*Orthomixovirus* *A/goose/Guangdong/2/96(H5N1)*

Prima Parte

Guglielmo Gargani

Firenze

Key words: avian influenza, H5N1, migrating birds

The long journey of *Orthomixovirus A(H5N1)* (Part I of II)

IL PERIODO DI MAGGIOR DIFFUSIONE (FINE 2004-2006)

A cominciare dal dicembre 2004 riprese, nella penisola indocinese, la epizoozia aviaria che, successivamente, fra il 2005 e il primo semestre del 2006 si estese a gran parte del Vecchio Continente. Conseguenza di questo allargamento fu la comparsa, anche se non in tutte le aree di epizoozia, di piccoli focolai epidemici o di sporadici casi umani, che destano attualmente una certa preoccupazione non per il livello di morbosità, sempre assai modesto, ma per la gravità di evoluzione e l'altissima letalità. Le principali aree di diffusione del virus sono due: una estesa alla Cina meridionale, Sud est asiatico, India, l'altra ad Asia centrale, Europa centro orientale, Medio Oriente, Niger, Nigeria ¹.

Sud est asiatico, India, Cina meridionale

Nel dicembre 2004 focolai epizootici vennero accertati in Thailandia, Viet Nam, Indonesia, ed altri sospetti segnalati in Cambogia e Laos.

Alla epizoozia seguirono in Viet-Nam, fra gennaio e dicembre 2005, 6 casi umani, ai quali se ne aggiunsero altri fino a un totale di 61, con 19 esiti fatali (ultima segnalazione il 30 novembre). In Cambogia i 6 casi, tutti ad esito letale, segnalati sempre in relazione con epizoozie in polli ed anatre di allevamenti domestici si distribuirono fra febbraio 2005 e aprile 2006, mentre i 5 casi (due ad esito letale) della Thailandia si concentrarono fra ottobre e dicembre.

Il primo caso dell'Indonesia fu segnalato il 21 luglio 2005, ma la morbosità aumentò solo a partire dall'autunno sia per casi sporadici sia per piccoli focolai famigliari dispersi sul territorio delle due isole maggiori Giava, e Sumatra. A fine giugno 2006 i casi erano stati 51, con 39 esiti fatali, tutti in relazione con epizoozie in allevamenti a

tipo famigliare di polli o anatre, salvo uno per il quale l'unica possibile fonte di contagio era la frequentazione di piccioni.

Nell'isola di Sumatra (distretto di Kuba) fu identificato un focolaio di possibile contagio interumano a partire da una donna trentasettenne che, durante la notte, ospitava nella abitazione le galline del suo piccolo allevamento e che, ammalatasi dopo la morte di alcune di queste, venne a morte 10 giorni più tardi. Sette membri della famiglia, almeno tre dei quali avevano condiviso la sua stanza all'acme della malattia, si ammalarono e sei morirono. Le condizioni epidemiologiche indicherebbero contagio interumano, ma indagini sul personale di assistenza dei casi ricoverati in ospedale esclusero la possibilità di diffusione al di fuori dell'ambito strettamente famigliare. D'altra parte l'analisi genetica del genoma degli isolati da due pazienti non mise in evidenza alcuna traccia di ricombinazione genetica con virus umani o suini, ma confermò la connessione con gli stipiti isolati dai polli infetti nella stessa isola.

Ancor più tardi, nell'ottobre 2005, epizoozie nei polli comparvero nella Cina meridionale, e casi umani vennero segnalati nelle province di Anhui e di Hunan, oltre ad uno in quella di Jiangxi, che era in stretta relazione con un focolaio fra le anatre domestiche. Nei mesi successivi fino a giugno si registrarono 19 casi umani (12 ad evoluzione letale) in sette province tutte meridionali, tranne quella nord-orientale di Liaoning, dove, nella prima decade di dicembre, accanto ad episodi nei polli ci fu un caso umano ad esito favorevole.

Nel gennaio, in un distretto dello stato occidentale di Maharashtra in India, in stabilimenti di allevamento intensivo, e sporadicamente in alcuni allevamenti famigliari, comparvero focolai di malattia nei polli, ma non ci furono casi accertati di malattia umana. ²

¹ Nella primavera 2006 si è verificato anche un singolo caso umano a Gibuti, Africa Orientale

² Il dubbio persiste per un giovane addetto al pollame morto per una malattia respiratoria il 17 febbraio.

Nella seconda metà di giugno 2006, l'espansione dei casi umani per quanto riguarda l'Asia sud orientale è limitata a due soli Paesi, Cina meridionale ed Indonesia, ma in questa la dispersione dei casi su gran parte del territorio ed un focolaio familiare a contagio interumano destano una certa preoccupazione.

Asia centrale, Europa, Medio Oriente, Africa

Fra la fine di aprile e la metà di giugno 2005 si trovarono sulle rive del lago Qinghai, nel nord ovest della Cina, a grande distanza dai focolai meridionali, oltre seimila uccelli palustri morti o morenti. Quelli ancora vivi mostravano tremori, opistotono, diarrea e gli esami necroscopici misero costantemente in evidenza, oltre a lesioni del tratto intestinale, necrosi pancreatiche. Si coltivò virus H5N1, trasmissibile in serie ad altri uccelli, e sperimentalmente patogeno per il topo, identificato, mediante il sequenziamento del genoma, come ricombinante di uno stipite a suo tempo isolato da un falco pellegrino (*Falco peregrinus*) a Hong Kong, e comunque vicino a quelli che stavano circolando nel sud est asiatico (13).

Ulteriori indagini genetiche individuarono tre diverse linee e si dimostrò che gli isolati nei mesi successivi dal Tibet, Mongolia esterna ed interna, Russia, provincia cinese di Liaoping erano strettamente correlati con una di queste (Chen 2006). In relazione geografica, ed anche temporale, con questo focolaio fra gli uccelli selvatici sono gli episodi nel pollame, in giugno a nord-ovest nella regione cinese dello Xinjiang, ben distante dell'area meridionale di enzoozia, e nel Tibet ai primi di agosto, e probabilmente l'alta moria fra gli uccelli migratori intorno a due laghi della Mongolia. Non fu segnalato alcun caso umano.

Verso occidente il virus H5N1 comparve nel luglio 2005 da uccelli migratori a Novosibirsk (Siberia). Il sequenziamento del genoma dell'isolato indicò diversità dai ceppi precedentemente segnalati nell'area, che potevano essere ricondotti ad un sotto-tipo europeo, e la probabile appartenenza a quello asiatico. Rapidamente l'infezione si diffuse in 6 unità amministrative russe, sia in allevamenti avicoli sia fra gli uccelli migratori, poi, fra la fine di luglio ed i primi di agosto, nelle aree adiacenti del Kazakistan, con discreta mortalità fra gli uccelli domestici e selvaggi, e ragguardevole, nel mese di dicembre, l'Ucraina.

In ottobre 2005 A/(H5N1) fu segnalato nei polli in Romania, dove il delta del Danubio costituisce una zona umida di probabile raccolta e sosta di migratori, e in Anatolia, dove persisteva in dicembre, mentre in Croazia determinò epizoozia con discreta mortalità solo in volatili selvatici palustri. Risulta infine abbia raggiunto senza mai passare

agli uccelli domestici, la regione del Golfo Persico dove in novembre A/(H5N1) fu segnalato in un fenicottero (*Phoenicopterus monotypicus*). Non ci furono casi umani in relazione con gli episodi negli uccelli nell'area euroasiatica, fino ai primissimi giorni del 2006 (segnalazione WHO del 5 gennaio). Due ragazzi che, nel distretto rurale di Dogubayazit (Turchia), avevano giocato, il primo giorno dell'anno, con la testa di un pollo morto dell'allevamento familiare, nel giro di poche ore si ammalano: uno muore lo stesso giorno, l'altra 4 giorni più tardi. Si apprende inoltre che, nella prima settimana dell'anno, 11 pazienti con grave sintomatologia respiratoria erano ricoverati nell'ospedale di Van, capoluogo della regione. Non era stata segnalata fino a quel momento alcuna epizoozia nel pollame, presente invece in quella limitrofa di Igmir, ma l'inchiesta epidemiologica scoprì, nel pollaio della famiglia e in quelli vicini, vari polli ed anatre morti o morenti. Nelle settimane successive focolai epizootici simili furono accertati nei polli e nelle anatre in almeno 11 province e 12 casi umani, 4 ad evoluzione letale, furono confermati in 9 delle 81 province turche.

A fine gennaio 2006 in una area settentrionale dell'Iraq, limitrofa alla regione di Van, fu segnalato un focolaio in un allevamento familiare di polli, seguito nella famiglia da due casi umani ad esito letale.

In Nigeria a partire dal 10 gennaio 2006 in 5 stati settentrionali e successivamente negli altri, come nelle province limitrofe del Niger comparvero focolai di epizoozia in grandi allevamenti aviari di tipo industriale con elevata mortalità di polli e anatre. In Nigeria quattro degli addetti furono ricoverati in ospedale con sintomatologia respiratoria, ma tutti gli esami diedero esito negativo.

In febbraio tutta Italia fu scossa dalla apparizione in televisione del Ministro della Salute che comunicò il ritrovamento, in un'area umida della Sicilia, di un cigno morto dal quale si era isolato virus A/(H5N1)/HPAI. Successivamente il centro di referenza dell'Istituto Zooprofilattico delle Venezie accertò la presenza di virus A/(H5N1)/HPAI (16) in 5 campioni fra complessivi 21 cigni selvatici migratori (*Cygnus olor*) trovati morti e 6 abbattuti in aree umide della Sicilia, della Calabria, delle Puglie. Non risulta finora in Italia o nei vari altri Paesi europei (Bulgaria, Grecia, Slovenia, Iran, Austria, Germania) dove nel medesimo periodo furono trovati cigni morti o morenti infetti, alcun contagio ad uccelli domestici e tanto meno all'uomo.

Nella seconda metà di febbraio nell'isola di Ruegen (Mar Baltico) ci fu alta moria di uccelli selvatici, cigni, anatre. Alla fine del mese il virus

A/(H5N1) fu identificato nella carogna di un gatto randagio e successivamente da quella di una martora, che presumibilmente si erano cibati con carni degli uccelli morti.

È del mese di marzo la segnalazione di mortalità elevata nel pollame e di un focolaio di malattia respiratoria posto sotto osservazione nella parte orientale dell'Azerbaijan: fino all'11 aprile (ultima segnalazione) i casi umani furono 8, dei quali 5 ad evoluzione letale.

In Egitto alla infezione in polli ed anatre fecero seguito fra primi di marzo e fine maggio 14 casi umani, dei quali 6 ad evoluzione letale.

Ai primi di aprile ci fu una modesta moria di polli nella Somalia ex francese e l'aumentata sorveglianza delle malattie respiratorie portò alla identificazione in un villaggio rurale di una forma ad evoluzione benigna in una bambina di due anni.

LA MALATTIA UMANA

Fonte di infezione per l'uomo

Numerose varianti del virus **A/Goose/Guangdong/2/96(H5N1)** circolano negli uccelli palustri, nei quali provocano malattia con elevata letalità ed, eliminati con le feci nei luoghi di pastura, contaminano polli, anatre ed oche domestiche.

Tutti o quasi tutti i focolai di malattia umana segnalati, sono in rapporto abbastanza stretto con volatili, morti o morenti, di piccoli allevamenti tenuti talvolta nella stessa abitazione, con scarso rispetto delle più comuni norme igieniche da parte dei pazienti. La principale occasione di contagio è la preparazione degli animali per il consumo (spennata, eviscerazione), e per i bambini, frequentemente colpiti, i giuochi nel pollaio, che portano a contatto con il guano, dove il virus sopravvive per alcuni giorni. Non c'è invece notizia di contagi all'uomo nei grandi allevamenti di tipo industriale, in Nigeria, in Niger, in India, evidentemente per il maggior rispetto delle regole igieniche.

Il contagio alimentare è dimostrato per tigri ed altri carnivori degli zoo della Thailandia, alimentati con carne cruda infetta, e episodicamente in gatti nello stesso Paese, oltre che per un gatto ed una martora nell'isola di Ruegen, che si sono presumibilmente infettati mangiando carogne di uccelli acquatici. Al contrario non si è verificato alcun caso da consumo di carni cotte.

Non risultano casi di contagio all'uomo nei grandi allevamenti industriali, ma non si possono escludere forme lievi o clinicamente latenti, dato che in occasione dell'episodio di Hong Kong del 1997 fu rilevata una certa frequenza di anticorpi negli addetti ai mercati avicoli.

I casi di contagio interumano sono finora estre-

mamente sporadici e comunque limitati al primo passaggio. In Thailandia una madre fu contagiata dalla bambina malata (21); in Indonesia una ragazza di 19 anni si contagiò e morì dopo aver visitato il fratellino ammalato; nel medesimo Paese (Isola di Sumatra) sembra accertato nella primavera del 2006 un focolaio familiare, legato a contatti prolungati ed abbastanza stretti (coabitazione) con una ammalata all'acme della malattia: ricerche accurate al di fuori della famiglia e sopra tutto sulle due infermiere che accudirono i pazienti ospedalizzati hanno tuttavia escluso ulteriori contagi secondari.

D'altra parte contro l'ipotesi di contagio interumano vi sono due indagini specifiche: una epidemiologica sui casi riscontrati in Viet Nam (20) ed una sierologica sul personale di un ospedale in Thailandia (2).

Per quanto riguarda il decorso clinico, si è individuato un periodo di incubazione da un minimo di 2 - 3 giorni, con una punta minima di 24 ore (primi casi turchi) a un massimo di 17 giorni, con evoluzione successiva della malattia di solito più grave quando il periodo di incubazione è più breve.

La fase clinica inizia sempre con febbre al di sopra di 38°C e i consueti sintomi influenzali, mal di gola, malessere. In un certo numero di casi sono stati segnalati diarrea, vomito, dolori addominali, dolori al petto, epistassi. Ben presto compaiono difficoltà respiratoria, voce rauca e suono crepitante nella respirazione, l'espettorazione è frequente e spesso sanguigna. In quasi tutti i pazienti si sviluppa polmonite, il peggioramento è rapido, talvolta con interessamento di vari organi, in particolare reni e cuore.

Eccezionali furono due casi in Viet-Nam con encefalite acuta e un caso in Thailandia con febbre e diarrea, senza alcun sintomo respiratorio (3, 6). La malattia è più frequente e più grave nei bambini probabilmente per una maggiore esposizione in occasione di giuochi nel cortile nelle particolari situazioni dei Paesi a basso sviluppo. L'indice di letalità medio è altissimo, oltre il 50%, ma varia fortemente da Paese a Paese (tabella 1) probabilmente in funzione del livello di conoscenza della malattia nella classe medica. Ad esempio in Viet Nam, dove si è verificato il maggior numero di casi (93 totali), l'indice di letalità si è ridotto dal 68% nel 2004 al 31% nel 2005.

L'alta diffusione del virus nel pollame, suggerisce d'altra parte un tasso di incidenza nella popolazione umana più elevato di quello noto: a conferma di ciò, in Viet Nam una ricerca epidemiologica in una area agricola (20) ha messo in evidenza casi non diagnosticati, e in Thailandia una indagine condotta fra gennaio e marzo su campioni di materiale patologico dall'apparato respiratorio e

basata su metodiche molecolari e colturali, ha individuato 12 casi certi e 21 sospetti, tutti residenti in villaggi con alta moria del pollame (6). La morbosità sarebbe quindi sottostimata e, specularmente, la letalità sovrastimata.

Commento

I casi umani da virus A/(H5N1) nel vecchio continente si sono finora presentati in due aree abbastanza lontane l'una dall'altra. La prima, sviluppatasi a partire dalla fine del 2003 nel Sud Est asiatico, si è estesa alla Cina Meridionale, all'India e all'Indonesia; la seconda, dalla fine di dicembre 2005, ha interessato il Caucaso, il Medio Oriente, e il Nord Africa³.

Fra queste due aree ve ne è una vastissima dove l'infezione negli uccelli selvatici, in prevalenza specie palustri e migratorie, è stata più volte segnalata con evoluzione, al contrario di quanto precedentemente osservato, grave, spesso letale. In molte di queste aree, le più antropizzate, si sono presentati focolai epizootici in volatili domestici, polli, anatre, oche, tacchini, sempre con evoluzione grave.

Non c'è nessuna ipotesi, per quanto a mia conoscenza, di come il virus A/Goose/Guangdong/2/96 (H5N1) sia arrivato all'allevamento di oche dove fu isolato per la prima volta, ma è probabile che il commercio di uccelli vivi lo abbia portato nella primavera del 1997 ai mercati di Hong Kong, dove, date le condizioni di promiscuità, avrebbe contagiato i polli e, attraverso questi, l'uomo. Gli isolati virali umani e quelli dai mercati avevano lo stesso profilo genetico per le proteine di superficie del virus A/Goose/Guangdong/2/96 (H5N1), ma i primi differivano per geni delle proteine interne. Questo dato indicherebbe che la malattia umana è provocata da alcune particolari subvarianti dello stipite originale, prodotti di una mutazione o di una ricombinazione, conseguente a doppia infezione, come suggerito "a posteriori" dopo l'episodio del 1999, dal profilo genetico dei relativi isolati A/(H9N2), discendenti di uno stipite da quaglia⁴ dei mercati del 1997, ma con geni per le proteine interne vicini a quelli degli isolati di origine umana (H5N1) del 1997 (12).

Nonostante la drastica eliminazione dei polli a Hong Kong del 1997 la discendenza virale da A/Goose/Guangdong/2/96 (H5N1) continuò a circolare nel Sud Est asiatico. Due diverse linee genetiche, una dalle oche e l'altra, frutto di recente trasmissione, dall'anatra domestica ricomparvero sui mercati di Hong Kong nel 2000 da vola-

tili importati dalla Cina e nell'ottobre del 2001 una terza linea H5N1/ HPAI fu identificata da oche sane nei mercati di Hanoi.

Negli anni immediatamente successivi, dei vari genotipi che provocarono epizootie in allevamenti di polli e in uccelli acquatici, sia selvaggi sia semi domestici dei parchi pubblici in tutto il Sud Est Asiatico, alcuni acquistarono la capacità di moltiplicarsi nell'anatra domestica la quale elimina abbondantemente virus nell'ambiente anche in assenza di sintomatologia. (4).

Tabella 1. Numero morti / numero casi da virus A/H5N1 2005 e I semestre 2006

PAESE	2005		2006 (I SEM)	2005+2006		
	CASI	MORTI (%)	CASI	MORTI (%)	CASI	MORTI (%)
Estremo oriente						
Cambogia	4	4	2	2	6	6
Cina	8	5	10	7 (70.1)	18	12 (66.7)
Indonesia	17	11 (64.7)	32	27(84.4)	49	37 (75.6)
Tailandia	5	2	0	0	5	2
VietNam	61	19 (31.1)	0	0	61	19 (31.1)
Medio oriente						
Azerbaijan	0	0	8	5	8	5
Egitto	0	0	14	6 (42.9)	14	6 (42.9)
Gibuti	0	0	1	0	1	0
Irak	0	0	2	2	2	2
Turchia	0	0	12	4 (12.1)	12	4 (12.1)
TOTALE	95	41 (44.1)	81	52 (64.2)	176	93 (52.8)

* Solo per numero di casi > 10

CASI 2006 AL 23 AGOSTO		
PAESE	CASI	MORTI
Azerbaijan	6	5
Cambogia	2	2
China	12	8
Gibuti	1	0
Egitto	14	6
Indonesia	43	35
Irak	2	2
Tailandia	2	2
Turchia	12	4
Viet Nam	0	0
Totale 2006	96	64
Totale 2005	95	41
Totale 2004	46	37
Totale 2003	4	4
Totale 2003-2006 (23 agosto)	241	141

L'isolamento di virus da volatili apparentemente sani, prevalentemente acquatici, qualche volta terrestri (passeri, gazze), in aree diverse, indica il ruolo della trasmigrazione degli uccelli nella sua diffusione, ma d'altra parte gli isolamenti dai mercati sia di Hong Kong sia di Hanoi, indicano quello del commercio di animali vivi: certamente determinante per l'episodio di Hong Kong del 1997, dubbio, almeno per la prima diffusione all'uomo in VietNam post 2003, in quanto i relativi isolati risultarono diversi da quelli del mercato di Hanoi del 2001.

³ Vale la pena di ricordare che non ci sono stati finora casi umani in Europa.

⁴ Tener presenti dati sperimentali da quaglia, recettori per virus mammiferi ed uccelli

Nella tarda primavera del 2005 un nuovo centro di diffusione del virus è individuabile sulle sponde del lago Qinghai, dove dalle migliaia di uccelli morti o morenti, prevalentemente della specie *Anser indicus*, furono isolati virus individuati come appartenenti alla discendenza da un isolato da un falco pellegrino (*Falco peregrinus*) di Hong Kong, e simili a quelli più recenti del sud est asiatico (12). Il collocarsi stagionale dell'enzootia e questi dati genetici autorizzano l'ipotesi di un trasporto dell'infezione, da parte di uccelli migratori, a partire dal Sud Est asiatico fino alle rive del lago Qinghai. Qui l'ambiente umido rappresenta un ottimo luogo di sosta durante i mesi estivi di migliaia e migliaia di uccelli palustri, favorevole alla contaminazioni fra specie diverse ed anche a doppie infezioni di un singolo animale, premessa di una ricombinazione genetica.

Il passaggio dell'infezione verso Nord in Mongolia, e sopra tutto verso Nord Ovest in Siberia, dove si è constatato che gli isolati virali appartengono alla discendenza asiatica, che avrebbe sostituito quella europea, è conseguenza di migrazioni nell'area di volo dell'Asia Centrale o di quella Mediterraneo - Mar Nero.

Altri migratori nell'area di volo Asia occidentale-Africa orientale hanno portato l'infezione nella tarda estate e nell'autunno nelle zone umide del delta del Danubio, e poi in quelle dell'Anatolia. Qui la regione di Van, dove finora è stato registrato il maggior numero di casi umani, possiede oltre al lago omonimo, il più grande della Turchia, varie aree umide. È una situazione parzialmente simile a quella del lago Qinghai, ma se ne differenzia per il passaggio del virus a polli ed anatre domestiche, con i conseguenti casi umani: prodotto forse di selezione di discendenze variate con maggiore virulenza per uccelli domestici e subordinatamente per l'uomo, ma forse anche per condizioni ambientali che offrono maggiori possibilità di contagio fra uccelli selvatici ed uccelli domestici. La prova di diffusione del virus nel nord Europa nella seconda parte dell'inverno è nel ritrovamento sull'isola baltica di Ruegen (16 febbraio) di oltre 100 uccelli acquatici, cigni, oche, anatre, nonché di un gatto e poi di una martora, virologicamente positivi.

Non ci sono, per quanto a mia conoscenza, dati che possano collegare questo episodio con gli sporadici ritrovamenti in tutta l'Europa meridionale, Italia inclusa, di cigni muti (*Cygnus olor*) morti o morenti. Questo uccello, precedentemente poco citato come ospite di virus influenzale, nei mesi estivi soggiorna abitualmente in Asia ed

Europa centrale, da dove nell'inverno migra verso il Nord Africa, il Vicino Oriente, il Nord Est dell'India e la Corea. Alcuni esemplari infettati nell'area di origine hanno interrotto il loro viaggio lungo la via Mar Nero-Mar Mediterraneo e sono venuti a morire nel Sud Europa. Altri, al termine del loro viaggio avrebbero trasportato l'infezione nel Niger, in Nigeria, dove non ci sono stati casi umani, e in Egitto dove al contrario fra marzo e maggio i casi umani ci sono stati.

Linee virali regionali vanno selezionandosi collateralmente allo svolgersi dell'epizootia e si diffondono in varie direzioni (4). Gli isolati dalle anatre sane in Hanoi del 2001 sono geneticamente diversi da quelli che provocarono i casi umani due anni dopo, così come quelli dei due casi umani di Hong Kong (infettatisi nel Guangdong) nel 2001 sono diversi da quelli del 1997, ma, da notizia non confermata, avrebbero qualche relazione con gli stipiti turchi.

La selezione su campo è evidente per quanto riguarda il carattere di virulenza: sia gli isolati del 2000 nel sud est asiatico sia gli isolati del lago Qinghai, discendenti da quello del falco pellegrino di Hong Kong, pur non provocando casi umani, hanno acquistato virulenza per alcune specie di uccelli selvaggi, fra i quali spicca il cigno muto (*Cygnus olor*), una specie che sembra essere un ospite nuovo⁵, per il momento più "ospite anomalo" con malattia acuta, che "ospite naturale", portatore sano dell'infezione.

Gli isolati dai cigni, per quanto a mia conoscenza sono A(H5N1)/HPAI, ma non identificati finora con alcuna delle linee da Goose/Guangdong/2/96 (H5N1) e d'altra parte non ci sono dati sulla patologia sperimentale. Si ignora quanto siano virulenti su campo per il pollo e gli altri volatili domestici, anche se c'è notizia della trasmissione a due polli da un cigno malato custodito nella stessa gabbia, che potrebbe essere una prova, anche priva di significato epidemiologico per le particolari condizioni del contagio, della sensibilità dei polli al virus dei cigni. Episodici sono i casi di altri uccelli infetti, come un germano reale, una poiana e un gallo sultano, i due ultimi di specie terrestri, diagnosticati in una stazione di recupero volatili ammalati.

Per i casi umani dell'Azerbaijan, della Turchia, dell'Iraq non è finora identificabile la linea virale (non necessariamente la medesima), ma è probabile, essendo passata a polli ed anatre, anche se grazie a condizioni epizootologiche diverse, non sia quella dei cigni, che finora ai polli non è passata. È d'altra parte possibile che in Medio Oriente sia

⁵ In letteratura ho trovato solo due citazioni per specie del genere *Cygnus*

⁶ Centro influenza in U.K.

arrivato un ceppo mutante con una certa affinità per le cellule dei mammiferi, secondo le prime comunicazioni, non ancora confermate da Mill III.⁶ Allo stato delle conoscenze, in tutto il continente eurasiatico (non ci sono ancora dati per l'Africa) stanno circolando varie mutanti del virus **A/Goose/Guangdong/2/96(H5N1)**, alcune delle quali hanno dato i casi umani, modificando la loro virulenza per i mammiferi: quattro su cinque isolati umani del biennio 2003-2004 hanno attività patogena sperimentale per topi e furetti più elevata degli stipiti aviari e degli stipiti umani del 1997 (12).

D'altra parte isolati del medesimo biennio inoculati sperimentalmente nelle anatre, sia che provochino, sia che non provochino malattia, si trasmettono agli animali conviventi, e la moltiplicazione virale in trachea è maggiore di quella nella cloaca, suggerendo che le feci possano almeno nelle anatre non essere il solo tramite di infezione (17).

Altri ceppi hanno incrementato la virulenza per alcune specie di uccelli acquatici e per l'anatra domestica, ma non obbligatoriamente per l'uomo. Gli stipiti del lago Qinghai hanno una maggior virulenza su campo per gli uccelli e sperimentalmente per i topi, forse per una mutazione puntiforme del genoma, ma non hanno provocato casi umani nelle aree dove si sono diffuse (Tibet Mongolia, Siberia, Europa, Nigeria).

L'indagine sugli isolati da casi umani e su quelli dei polli, dai quali probabilmente derivano, ha messo in evidenza la diversità dei geni per le proteine interne, di alcune delle quali si ritiene probabile un ruolo non secondario nella patogenesi dell'influenza. La presenza di questi geni potrebbe essere frutto di una ricombinazione con i virus H9N2, coltivati dall'uomo ad Hong Kong nel 1999, che qualche indagine suggerisce sia il donatore di questi geni (9, 12).

CONCLUSIONI

Per la prima volta nella storia dell'influenza possiamo prevedere la comparsa di una pandemia. Non c'è dubbio che, qualora una delle varie linee del virus **A/Goose/Guangdong/2/96(H5N1)** cominciasse ad adattarsi all'uomo e alla trasmissione interumana, comincerebbe la prima pandemia del XXI secolo.

Abbiamo certamente un candidato, o forse più di uno, al ruolo di virus pandemico: infatti non è finora accertato che tutti i casi di influenza umana, verificati nel vicino e medio oriente (per ora poco più di 20) e in estremo oriente (oltre 200) siano dovuti ad una singola linea virale.

Per il momento il grado di allerta WHO rimane al terzo livello, siamo ancora di fronte ad una **zoo-**

nosi con l'uomo ospite terminale, dato che i casi di contagio interumano sono rimasti finora in ambito familiare e d'altra parte l'episodio delle tigre thailandesi in cattività è avvenuto in condizioni ambientali innaturali.

Caposaldo della prevenzione è attualmente quella di tutte le zoonosi: attiva, eliminazione degli animali infetti e vaccinazione dei sani, passiva, protezione dell'uomo dal contagio con misure di tipo igienico.

È evidente che non si possono riconoscere e sopprimere gli uccelli selvaggi portatori, ma si possono ricercare ed abbattere gli ammalati. L'aumentata virulenza per i migratori, dimostrata dalla moria sulle rive del lago Qinghai, dei due laghi della Mongolia, dell'isola di Ruegen e dei cigni in Europa è una circostanza favorevole, permettendo di individuare gli animali infetti.

Gli uccelli migratori sono comunque solo il primo anello della catena che porta all'uomo, non c'è ancora stato infatti alcun caso di trasmissione diretta. L'anello che porta all'uomo è rappresentato da uccelli domestici, polli ed anatre⁷. Per il momento infatti la possibilità del maiale ospite intermedio, come nel 1918, è solo teorica: una ricerca cinese di infezione sperimentale con isolati da casi umani, ha dimostrato replicazione virale nel tratto respiratorio, ma non trasmissione a maiali coabitanti (5).

La politica di prevenzione deve quindi concentrarsi su polli ed anatre, in primo luogo con l'abbattimento, come ad Hong Kong nel 1997 e poi nel 2001-2002 e più recentemente in Siberia e nel Kazakistan, ma anche con la vaccinazione dei polli indenni. A questo proposito c'è l'esperienza di Hong Kong, dove fu fatta con esiti favorevoli, anche su piccoli allevamenti di tipo familiare (8). Esiste comunque la possibilità di trasporto a distanza, indipendentemente dagli uccelli migratori, attraverso il commercio di animali vivi, forse in Oriente addirittura più efficace delle migrazioni degli uccelli selvatici, al contrario non c'è alcun rischio in quello delle carni cotte.

Quanto all'uomo le possibilità sono due: chemioterapici e vaccini. L'oseltamivir è certamente efficace se utilizzato precocemente, ma purtroppo dal Viet-Nam, il Paese dove è stato maggiormente usato, viene notizia di almeno un caso di resistenza virale (11). Per i vaccini c'è un interrogativo posto dalla varietà delle linee virali: è certo che il vaccino deve essere preparato con uno stipite isolato dall'uomo, ma quale sarà delle varie discendenze di **A/Goose/Guangdong/2/96 (H5N1)** a intraprendere un nuovo viaggio seguendo la via **Uomo / Uomo ?**

⁷ L'anatra domestica è entrata solo recentemente nel gruppo di uccelli ospiti anomali.

BIBLIOGRAFIA

1. Apinsarntharak A, Kitphati R, Thongphubeth K, et al. Atypical avian influenza Emerg Infect Dis 2004; 10:1321-24.
2. Apinsarntharak A, Erb S, Stephenson I et al. Seroprevalence of anti-H5 antibody among Thai health care workers after exposure to Avian influenza (H5N1) in a tertiary care center Clin Infect Dis 2005; 40: 16-18.
3. Chen H, Smith GJ, Li KS, et al. Establishment of multiple sub lineages of H5N1 Influenza virus in Asia: Implications for pandemic control. Proc Natl Acad U.S.A. 2006 (in stampa da Pub Med)
4. Choi YK, Nguyen TD, Ozaki H, et al. Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Vietnam and Thailand in 2004 Virol 2005; 79: 10821-25.
5. Chotpitayasunondh, T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), 2004. Emerg Infect Dis 2005; 11: 201-09
6. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus Lancet 1998; 351: 400-01.
7. Ellis TM, Sims LDS, Wong HK, et al. Use of avian influenza vaccination in Hong Kong Dev Biol 2006; 124: 133-43
8. Guan Y, Shortridge KF, Krauss S et al. Molecular characterization of H9N2 viruses: were they the donors of the "internal" genes of H5N1 viruses in Hong Kong? Proc Natl Acad Sci U.S. A. 1999; 96: 9363-67.
9. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, et al. Avian H5N1 influenza in cats. Science 2004; 306: 241
10. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug resistant H5N1 virus Nature 2005; 437: 1108
11. Lin YP, Shaw M, Gregory V, et al. Avian-to human transmission of H9N2 subtype influenza A viruses: Relationship between H9N2 and H5N1 human isolates Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2000; 97: 9654-58.
12. Liu J, Xiao H, Lei F, et al Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. Science 2005; 309: 1206
13. Maines TR, Lu XH, Erb SM, et al. Avian influenza (H5N1) viruses isolated from humans in Asia in 2004 exhibit increased virulence in mammals. J Virol 2005; 79: 1178-800.
14. Olsen B, Munster VJ, Wallensten A, et al Global Patterns of Influenza A Virus in Wild Birds. Science 2006; 312: 384-88,
15. Ravarotto L, Pulici L. Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Venezia pagina webb www.izsvenezie.it
16. Sturm-Ramirez Km, Hulse-Post DJ, Govorkova EA, et al. Are ducks contributing to endemicity of highly pathogenic H5N1 influenza virus in Asia ? J Virol 2005: 11269-79
17. Subbarao K, Klimov A, Katz J, et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1)virus isolated from a child with a fatal respiratory illness Science 1998; 279: 393-96
18. Tiensin T. Highly pathogenic avian influenza H5N1, Thailand 2004. Emerg Infect Dis 2005; 11:1668-72.
19. Thorson A, Petzold M, Nguyen TK, et al. Is exposure to sick or dead poultry associated with flulike illness?: a population based study from a rural area in VietNam with outbreaks of highly pathogenic avian influenza Arch Intern Med 2006; 166: 119-23.
20. Ungchusak K, Auerwarakul P, Dorwell SF, et al. Probable person to person transmission of avian influenza A (H5N1) N Engl J Med 2005; 352: 686-91

Tutti i dati di morbosità sono dalla serie di comunicati WHO "Epidemic and pandemic alert and response" www.who.int/csr/don/2005

Guglielmo Gargani

Via Tommaso Campanella 6, 50136 Firenze

Tel.: 055 666 842

E-mail: guglielmo@gargani.it