

(Ancora) un altro caso e cluster umano di influenza A/H5N1– Quando dovrebbe preoccuparsi l'Europa?

da: Eurosurveillance 2008; 13(15)

*(traduzione a cura della redazione di EpiCentro
revisione a cura di Caterina Rizzo - Epidemiologia delle malattie infettive, Cnesps - Iss)*

A. Nicoll (angus.nicoll@ecdc.europa.eu), European Centre for Disease Prevention and Control (Ecdc)

L'8 aprile 2008, la rivista medica *Lancet* ha pubblicato un articolo, accompagnato da un commento [1,2], su un caso quasi certo di trasmissione interumana, figlio-padre, del virus A/H5N1 dell'influenza aviaria, nella provincia del Jiangsu in Cina. La fonte dell'infezione del figlio, un ragazzo di 24 anni, non è stata accertata, ma gli autori suggeriscono che potrebbe essersi verificata durante una sua visita in un mercato dove si vendeva pollame vivo [1]. Questa modalità di trasmissione, rispetto al contatto diretto o ravvicinato con polli domestici malati, è stata segnalata in alcuni dei pochi casi umani recentemente rilevati in Cina [3]. Tuttavia, nel caso descritto su *Lancet*, non è certo che ci sia stato un contatto diretto con il pollame, e nei volatili del mercato non è stata rilevata la presenza del virus di tipo A/H5N1. Il ragazzo è deceduto mentre suo padre di 52 anni ha quasi certamente contratto l'infezione nel prestare le cure al figlio in ospedale, come già è accaduto in Thailandia nel 2004 in un altro caso di trasmissione interumana [1,4].

Nel recente focolaio verificatosi in Cina, i casi, i loro contatti e le modalità di trasmissione del virus sono state investigate in maniera approfondita, sia dal punto di vista epidemiologico che virologico, con più di 90 contatti di casi rintracciati. Le misure di controllo sono state energiche, i contatti dei casi sono stati trattati con chemioprolifassi, come raccomandato dall'Organizzazione mondiale della sanità (Oms). Il rigore delle indagini, rispetto alla gestione delle molte epidemie precedenti, viene elogiato nell'articolo di commento apparso sullo stesso numero di *Lancet* [2,6]. Solo due dei contatti hanno sviluppato sintomi compatibili con l'influenza aviaria, ma entrambi sono risultati negativi alle indagini di laboratorio per la ricerca del virus A/H5N1, probabilmente i sintomi erano dovuti a un'altra causa [1].

Nonostante il virus del padre e del figlio fossero quasi identici, gli autori non sono ancora completamente certi che si sia trattata di trasmissione interumana del virus [1], perché è stato impossibile ricostruire la possibile esposizione comune a uccelli infetti o all'ambiente contaminato. Questa spiegazione è tipica nelle indagini sui casi umani di infezione da virus A/H5N1 ed è la ragione per cui finora non è stato possibile determinare il numero esatto di persone infettatesi in seguito a trasmissione interumana. I risultati dei ricercatori cinesi riportano una lista di focolai con vari livelli di probabilità di trasmissione interumana [6,7]. Gli sforzi di modellizzare questi focolai sono stati fatti [8], tuttavia non possono sostituire le vere e proprie indagini di campo e di laboratorio, come quelle effettuate dagli autori nel cluster cinese.

In ogni caso sarebbe irragionevole per chiunque sostenere ancora che la trasmissione interumana del virus A/H5N1 non si è mai verificata [5]. Anzi, è probabile che questo accada molto più spesso di quanto descritto, semplicemente per via delle molteplici possibilità di esposizione in molti clusters. Tipicamente, laddove i volatili potrebbero essere l'origine dell'infezione, vengono assunti come la fonte di tutte le infezioni umane [6].

La difficoltà di identificare la sorgente primaria di infezione negli uomini, sia in questi casi di infezione che in altri recenti verificatisi in Cina e in Vietnam, rappresenta la principale preoccupazione degli epidemiologi. In che modo il virus viene trasmesso dagli uccelli agli uomini? Non è stato possibile determinarlo nel focolaio nel Jiangsu e qualche volta non è stato possibile farlo nemmeno altrove [1,3]. È stato suggerito che questo potrebbe in parte riflettere il successo delle importanti campagne di immunizzazione di tutti i polli domestici effettuate in

Cina. Le campagne hanno avuto un grande successo nel ridurre i focolai animali e anche nella necessità di abbattere in massa il pollame infetto. Questo ha permesso di eliminare la povertà economica e sociale per i proprietari del pollame che non sempre riuscivano a essere ricompensati nella maniera tempestiva. Tuttavia, poiché l'immunizzazione del pollame previene la malattia ma non è in grado di eliminare l'infezione nei volatili, probabilmente ha lasciato che il virus A/H5N1 si trasmettesse in maniera silente tra i polli e restasse nell'ambiente circostante anche se a bassi livelli [9].

Questo probabilmente ha reso la rilevazione e la sorveglianza dei casi di infezione da virus A/H5N1 nell'uomo più difficile. In passato i casi di polmonite atipica venivano testati per il virus A/H5N1 solo se presentavano una storia di contatti con polli deceduti. Nei Paesi endemici le autorità locali e i medici hanno trovato difficile fare il test per il virus A/H5N1 in tutte le persone con sintomi compatibili con l'infezione umana da A/H5N1. Si è tentato di farlo in Thailandia, ma non ovunque, probabilmente a causa dei costi e della logistica [10,11].

La trasmissione interumana del virus A/H5N1 non è nuova. Infatti, alcuni casi certi di trasmissione si sono verificati da pazienti a operatori sanitari a Hong Kong, quando per la prima volta è stato osservato il virus A/H5N1 negli uomini nel 1997 [12].

Quest'ultima segnalazione cinese di trasmissione interumana non cambia nulla. È coerente con la valutazione del rischio degli European centre for disease prevention and control (Ecdc) (pubblicata nel 2005 e revisionata nel 2006) e con la Fase 3 di allerta pandemica dell'Oms (WHO Pandemic Alert Phase 3) che ammette la possibilità di occasionale di trasmissione interumana [13,14]. Guardando in generale alle recenti analisi epidemiologiche e virologiche dell'influenza A/H5N1 continuamente aggiornate dall'Oms [15], ultimamente non c'è niente che faccia pensare che l'A/H5N1 sia mutato in modo preoccupante. Tuttavia, un importante limite a questa affermazione è il caso dell'Indonesia, che conta più casi umani di ogni altro Paese (15 dei 28 casi umani confermati di A/H5N1 riportati dall'Oms nel 2008 fino all'8 Aprile) e che ha visto alcuni dei più grandi cluster nei primi anni di circolazione del virus, con una trasmissione che arriva probabilmente alla terza generazione [16,17].

Sebbene in Indonesia siano migliorate l'identificazione e l'indagine dei casi, dall'inizio del 2007 le autorità hanno smesso di condividere i virus umani A/H5N1 con il resto del mondo attraverso il Network di sorveglianza globale sull'influenza (Gisn) gestito dall'Oms, a dispetto delle International Health Regulations del 2005, il cui spirito era improntato alla trasparenza e alla pronta condivisione dei dati e dei campioni [18,19,20]. Pertanto è impossibile al momento sapere in modo accurato se in quella nazione i virus A/H5N1 sono cambiati dal punto di vista virologico o meno. Eppure, se in una qualsiasi nazione dovesse scoppiare una pandemia, il fattore tempo sarebbe essenziale per intervenire precocemente [21,22].

Quindi, le autorità europee dovrebbero essere preoccupate dai singoli casi umani di virus A/H5N1 e dalle probabili trasmissioni come quella descritta su *Lancet* e come le altre due riportate retroattivamente avvenute in Pakistan [1,23]? Il tempo ha probabilmente reso meno interessati per i media i rapporti sui casi umani *isolati* confermati di cui si dà notizia quasi quotidianamente alla stampa e nelle newsletter di organismi come il [Flu Information Centre](#) in Cina (Fic). Il virus rimane altamente patogeno per gli esseri umani (la revisione più recente dell'Oms riporta un tasso di mortalità del 60% [5]), pertanto questi casi sono spesso tragedie personali e familiari. Tuttavia, attualmente i casi sporadici confermati sembrano rappresentare un'incidenza di base in quei Paesi dove il virus A/H5N1 è radicato nel pollame domestico e dove c'è stretto contatto tra polli e esseri umani. Casi sporadici e piccoli cluster come quello nel Jiangsu sono comuni e, a meno che l'A/H5N1 svanisca (come altri virus dell'influenza aviaria hanno fatto), il mondo potrebbe rimanere nella Fase 3 di allerta pandemica (come definita dall'Oms [14]) per alcuni anni.

Ciò che dovrebbe preoccupare le autorità europee sono i pericolosi cambiamenti nel comportamento e nella virologia dei virus A/H5N1, sia negli esseri umani che nei polli. In particolare, la presenza di più cluster di casi umani di A/H5N1, di cluster più grandi e l'allungamento delle catene di trasmissione che potrebbero indicare che questi virus stanno

acquisendo proprietà pandemiche (Fase 4 e 5 dell'Allerta Pandemica dell'Oms [14]). Questo quadro non si è ancora verificato. Se non altro, i cluster sembrano essere meno comuni e più piccoli oggi rispetto al 2005 e 2006. Tuttavia, è stato evidenziato che sarebbe pericoloso assumere che poiché il virus A/H5N1 non ha ancora acquisito caratteristiche pandemiche non ne abbia il potenziale, e questo è anche un punto stabilito nella valutazione del rischio fatta dagli Ecdc [2,13]. È fondamentale portare avanti il lavoro delle organizzazioni internazionali, governative e veterinarie per individuare i cluster di virus dell'influenza aviaria a elevata patogenicità nei polli. Nelle nazioni in cui il virus è endemico, dove questo non è possibile a breve e a medio termine, verrà fatta pressione sui medici e sulle autorità sanitarie pubbliche. È difficile sapere con precisione quali sono i Paesi interessati, ma è noto che Cambogia, Cina, Egitto, Laos, Indonesia, Myanmar, Corea del Sud, Thailandia, Vietnam, e recentemente anche Bangladesh e Pakistan siano coinvolti [25]. Comunque, ci sono anche Paesi come la Nigeria, dove il virus dell'influenza aviaria A/H5N1 è stato osservato negli uccelli ma dove mancano le segnalazioni, o altre parti dell'Africa subsahariana dove la sorveglianza veterinaria per i virus dell'influenza aviaria ad elevata patogenicità è irregolare (anche se sta migliorando a seguito degli investimenti internazionali). Il fatto che non ci siano allerte significa forse che il virus è scomparso o piuttosto che ci sono problemi nella sorveglianza?

Ovunque il virus sia presente nel pollame e le persone vengano in contatto con i polli è necessario continuare a rintracciare i potenziali casi umani, effettuare l'isolamento del virus, mettere in rapida condivisione i risultati attraverso la rete GIsn e fare un'incisiva attività di ricerca sui casi per assicurare che siano solo sporadici e non parte di un cluster ampio o in espansione. Considerando le risorse dispiegate nel Jiangsu dagli specialisti provinciali e nazionali [1], si può capire che non sarà facile per i Paesi più poveri, e certamente non lo sarà senza il supporto del resto del mondo. Probabilmente sarà necessario sviluppare ricerche meno sofisticate e costose per far sì che vengano portate avanti e sostenute almeno per alcuni degli anni a venire.

Leggi l'[articolo originale](#) di Eurosurveillance.

Riferimenti

1. Wang H, Feng Z, Shu Y, Yu H, Zhou L, Zu R, et al. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. *The Lancet*. Early Online Publication, 8 April 2008.
2. Hien NT, Farrar J, Horby P. Person-to-person transmission of influenza A (H5N1). *Comment*. *The Lancet*. Early Online Publication, 8 April 2008.
3. Yu H, Feng Z, Zhang X, Xiang N, Huai Y, Zhou L, Human influenza A (H5N1) cases, urban areas of People's Republic of China, 2005-2006. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(7):1061-4.
4. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med*. 2005; 352(4):333-40.
5. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med*. 2008; 358(3):261-73.
6. Nicoll A. Human H5N1 infections: so many cases – why so little knowledge? *Euro Surveill* 2006; 11(5): 74-5. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/em/v11n05/1105-221.asp>
7. Olsen SJ, Ungchusak K, Sovann L, Uyeki TM, Dowell SF, Cox NJ, et al. Family clustering of avian influenza A (H5N1). *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(11):1799-1801.
8. Uyeki TM, Bresee JS. Detecting human-to-human transmission of avian influenza A (H5N1). *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(12):1969-71.
9. Savill NJ, St Rose SG, Keeling MJ, Woolhouse ME. Silent spread of H5N1 in vaccinated poultry. *Nature*. 2006; 442(7104): 757.
10. Olsen SJ, Ungchusak K, Birmingham M, Bresee J, Dowell SF, Chunsuttiwat S. Surveillance for avian influenza in human beings in Thailand. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6(12): 757-8.
11. Ministry of Public Health, Thailand. Avian Influenza (Bird Flu) Control. Available from: http://thaigcd.ddc.moph.go.th/Bird_Flu_main_en.html
12. Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, Chan PK, Tsang D, Ho W, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis*. 2000; 181(1):344-8.

13. ECDC. The Public Health Risk from Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses Emerging in Europe with Specific Reference to type A/H5N1. June 2006. Available from:
http://www.ecdc.europa.eu/Health_topics/Avian_Influenza/pdf/060601_public_health_risk_HPAI.pdf
14. World Health Organization. WHO global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. Geneva, 2005. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf
15. World Health Organization. Situation updates - Avian influenza. Available from:
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/updates/en/index.html
16. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO. Accessed on 8 April 2008. Available from:
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_04_08/en/index.html
17. Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, Yusharmen , Hadisoedarsuno W, Purba W, et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. N Engl J Med. 2006; 355(21):2186-94.
18. ECDC. Influenza Virus Sharing – Interim ECDC Briefing. November 2007. Summary. Available from: http://ecdc.europa.eu/pdf/ECDC_influenza_briefing.pdf
19. World Health Organization. Global Influenza Surveillance Network. Available from:
<http://www.who.int/csr/disease/influenza/influenzane트워크/en/index.html>
20. World Health Organization. International Health Regulations (2005). Available from:
<http://www.who.int/csr/ihr/en>
Revision of the International Health Regulations. Full text. Available from:
http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_3-en.pdf
21. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. Nature. 2005; 437(7056):209-14.
22. World Health Organization. Interim Protocol: Rapid operations to contain the initial emergence of pandemic influenza. Available from:
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/draftprotocol/en/index.htm
23. World Health Organization. Avian influenza - situation in Pakistan - update 2. 3 April 2008. Available from: http://www.who.int/csr/don/2008_04_03/en/index.html
24. Food and Agriculture Organization (FAO), World organisation for animal health (OIE). The Global Strategy for Prevention and Control of H5N1 Highly Pathogenic Avian Influenza. Revised March 2007. Available from:
http://www.fao.org/docs/eims/upload/210745/glob_strat_HPAI_apr07_en.pdf
25. World Organisation for Animal Health (OIE). Update on highly pathogenic avian influenza in animals (type H5 and H7). Available from:
http://www.oie.int/download/AVIAN%20INFLUENZA/A_AI-Asia.htm