

Editoriale

Un caso umano di infezione da virus di influenza suina in Europa - le implicazioni per la salute umana e la ricerca

da: [Euro Surveill 2009;14\(7\)](#)

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

Come gli esseri umani, anche i suini sono suscettibili ai virus influenzali del tipo A(H1N1), A(H3N2) ed A(H1N2), e la letteratura mostra come l'influenza nei suini e nell'uomo sono strettamente connesse [1]. Molti virus dell'influenza suina sono il risultato di una ricombinazione e i loro geni sono composti da geni appartenenti a virus di origine umana, aviaria e/o suina. Infatti, è noto che sia i virus dell'influenza umana che quelli dell'influenza aviaria, occasionalmente, si trasmettono ai suini, e che quelli suini possono agire da "serbatoio di ricombinazione" di questi virus, il che significa che i virus possono scambiarsi materiale genetico e dare vita a un nuovo virus "ibrido" [2]. Ciò ha fatto pensare che forse un eventuale virus pandemico potrebbe comparire proprio a seguito della ricombinazione genica nei maiali. Tuttavia, poiché nessuno ha potuto osservare l'evento che ha causato l'emergere di un nuovo virus pandemico, non c'è prova diretta che confermi questa teoria.

L'influenza è una delle principali cause di malattia respiratoria acuta nei suini, ma sono comuni anche le infezioni subcliniche. A differenza delle febbri suine non zoonotiche, non è una malattia che rientra nell'ambito del sistema informatico di notifica delle malattie animali (Adns) dell'Unione europea e non sono disponibili dati di sorveglianza europea raccolti con procedure routinarie. I sintomi e la patogenesi dell'influenza suina mostrano notevoli somiglianze con quelli dell'influenza stagionale nell'uomo, ma l'epidemiologia è diversa.

In parte ciò si deve alla struttura dell'industria suina e all'estrema rapidità del ricambio della popolazione suina, con la costante introduzione di animali immunologicamente sensibili negli allevamenti. Nelle regioni a forte densità di suini, in particolare, la maggior parte dei suini dimostrano, attraverso prove sierologiche di essere stati infettati dall'influenza alla fine del periodo di ingrasso di sei mesi, e molti di loro hanno subito infezioni simultanee o consecutive con due o addirittura tre sottotipi di virus dell'influenza suina [3]. A differenza dei virus umani, diffusi nelle aree con clima temperato, i virus dell'influenza suina circolano a costantemente tutto l'anno. Inoltre, in Europa questi virus differiscono in modo significativo nella loro composizione antigenica e genetica da quelli che circolano in America del Nord, anche se si tratta degli stessi sottotipi H e N, e, pertanto, i risultati ottenuti negli Stati Uniti non dovrebbero essere utilizzati in l'Europa.

Gli esseri umani in contatto con i suini occasionalmente si infettano con il virus dell'influenza suina [4]. Questo numero di Eurosurveillance riferisce di un caso di influenza suina in una donna di mezza età in Spagna [5], venuto all'attenzione quasi per caso. La donna lavorava con i suini e ha accusato dei sintomi simil-influenzali lievemente autolimitanti, a causa dei quali pochi medici avrebbero effettuato un tampone. Tuttavia, il medico di medicina generale consultato dalla donna faceva parte del programma di sorveglianza dell'influenza ed ha raccolto un campione. Questo è stato trasmesso al laboratorio di riferimento come un normale campione appartenente alla sorveglianza e quindi riconosciuto come un virus influenzale del tipo A(H1N1) filogeneticamente vicino ai virus dell'influenza suina H1N1 circolanti in Europa. Le indagini epidemiologiche retrospettive non hanno evidenziato la presenza di ulteriori casi, oltre al medico che aveva manifestato sintomi simili alla donna, ma il cui caso non è stato confermato in laboratorio [5].

L'infezione da virus dell'influenza suina è stata descritta sporadicamente nell'uomo sin dagli anni cinquanta e la malattia nell'uomo è di solito clinicamente simile a quella causata dai virus dell'influenza umana [4]. Tuttavia, è stata occasionalmente descritta in letteratura l'insorgenza di complicazioni, che includono la polmonite e la morte, in soggetti adulti sani in assenza di patologie concomitanti [4]. Nel complesso, le infezioni umane da virus dell'influenza suina, fino ad oggi, sono state diverse e molto più miti rispetto a quelle causate dai virus dell'influenza aviaria A(H5N1) [6], mentre sono più simili rispetto a quelle da virus dell'influenza aviaria a bassa patogenicità [7]. La trasmissione interumana da singola generazione è stata segnalata,

ma sembra essere rara e il propagarsi dell'infezione da uomo a uomo non è stata osservata in generale [4]. Anche se, non è del tutto chiaro quali misure di sanità pubblica le autorità dovrebbero intraprendere quando infezioni umane vengono segnalate, sembra ragionevole considerarle al pari dell'influenza aviaria a bassa patogenicità e quindi meritevoli di un approccio simile [7].

Vi è una ben nota eccezione a queste generalizzazioni. Nel 1976 fu segnalato in alcune reclute di un campo militare a Fort Dix, nel New Jersey negli Stati Uniti, un focolaio di infezione da virus dell'influenza suina. L'eventuale esposizione ai suini non è mai stata messa in evidenza, tuttavia si verificò un'estesa trasmissione interumana, con oltre 200 soggetti malati, 12 ospedalizzazioni e un morto [8]. Si trattava di una trasmissione interumana di un nuovo virus influenzale che causava manifestazioni cliniche significative nell'uomo, situazione che oggi potrebbe essere descritta dall'Oms come Fase pandemica 4 [9]. Le autorità nazionali con una decisione unilaterale svilupparono, produssero e distribuirono un vaccino pandemico specifico basato sul nuovo ceppo responsabile dell'epidemia. Tuttavia, la trasmissione dell'infezione si esaurì poco a poco e in alcuni soggetti vaccinati la somministrazione del vaccino fu apparentemente associata con la comparsa di sindrome di Guillain-Barré. La vaccinazione di massa della popolazione si concluse, ma l'episodio rimane un'esperienza magistrale di sanità pubblica ed è stato estensivamente studiato rappresentando un importante insegnamento [10,11].

Mentre, il caso riportato su questo numero di Eurosurveillance e gli altri sporadici casi descritti, rappresentano una modesta minaccia per l'uomo ed evidenziano importanti lacune nella conoscenza dei virus influenzali di origine animale. La reale incidenza dell'influenza suina negli esseri umani, per esempio, è sconosciuta. Studi sierologici recenti, effettuati, sia in coloro che lavorano con i suini che in controlli (soggetti non esposti ai suini), negli Stati Uniti, dove, rispetto all'Europa è stata rivolta una maggiore attenzione all'influenza suina, hanno trovato sia tassi di sieroprevalenza che titoli anticorpali significativamente più elevati contro tutti i virus dell'influenza suina [12-15]. Sia questo che il fatto che l'infezione sia stata rilevata per caso, suggerisce che i pochi casi di influenza suina sintomatica nell'uomo rappresentano, in realtà, un più ampio numero di infezioni, normalmente non rilevate, tra i soggetti che hanno contatti con i suini. Tuttavia, non ci sono dati disponibili comparabili per l'Europa e la prevalenza dell'influenza negli esseri umani non può essere stimata attraverso questi dati, per via del possibile verificarsi di fenomeni di parziale cross-reattività con il test dell'inibizione dell'emoagglutinazione tra i ceppi del virus dell'influenza umana e suina dello stesso sottotipo. Gli epidemiologi hanno cercato di ovviare al problema con metodi statistici, ma sono d'accordo nel dire che "è possibile che titoli elevati comparati attraverso modelli di *odds* proporzionali non siano correlati con l'infezione" [13]. Ciò sottolinea che, per ottenere queste informazioni, è necessario combinare la sorveglianza sierologica e virologica per le persone esposte a suini. I recenti sviluppi ottenuti attraverso la sorveglianza dell'influenza nei suini europei, sono un indispensabile punto di partenza per il controllo dell'influenza suina negli esseri umani. Una fruttuosa iniziativa è stata la "Rete europea di sorveglianza per l'influenza dei suini (ESNIP)" (2000-2009), un progetto finanziato dalla Commissione europea che si concluderà a marzo 2009.

Anche se l'entità del rischio per la salute umana delle infezioni da virus dell'influenza suina non è noto, sembra improbabile che sia alto. Forse sono due i fattori che limitano l'infezione negli esseri umani, anche se entrambe sono aree trascurate dalla ricerca. In primo luogo, la gamma di virus influenzali ospiti, è generalmente molto ristretta per via della limitata idoneità di un determinato virus a differenti specie. Gli studi sull'infettività dei virus influenzali degli animali nei confronti delle cellule del tratto respiratorio umano, e sui meccanismi molecolari coinvolti, si sono, tuttavia, finora concentrati quasi esclusivamente sul virus dell'influenza aviaria [16-18]. In secondo luogo, l'immunità ai virus dell'influenza umana H1 o H3 può parzialmente proteggere dall'infezione da virus di origine suina. Ma su questo tema, gli esperimenti sul modello animale sono carenti. Questo tipo di ricerca è necessaria, se vogliamo conoscere il rischio di influenza zoonotica basato su fatti scientificamente provati e non su ipotesi.

L'incognita è il rischio che la ricombinazione genica produca un nuovo virus, un ceppo pandemico, in un suino "serbatoio di ricombinazione" o in un uomo doppiamente infettato da un ceppo umano e suino. Negli Stati Uniti sono recentemente state identificate triple ricombinazioni di virus influenzali suini con geni di virus influenzali di origine aviaria, umana e suina successivamente trasmessi all'uomo [19,20]. Fortunatamente, sia questi che virus simili all'influenza suina [21], che sono in grado di infettare l'uomo, non hanno ancora manifestato nessuno dei criteri necessari per determinare una pandemia nell'uomo. Il reale rischio può diventare chiaro solo se le indagini epidemiologiche sono associate alla ricerca sperimentale. Alcuni ricercatori hanno promosso l'offerta attiva della vaccinazione anti-influenzale stagionale a coloro che lavorano con suini, per ridurre il loro rischio di infettarsi [15]. Tuttavia, l'esperienza avuta con i lavoratori a contatto con il pollame domestico su questo punto non è incoraggiante [22]. Una indagine condotta in Europa per verificare l'utilizzo del vaccino, ha mostrato uno scarso ricorso alla vaccinazione e inoltre, in coloro a cui è stata offerta non era chiaro verso cosa venivano protetti. L'eventuale efficacia dei vaccini per l'influenza umana contro i virus dell'influenza suina, d'altro canto, resta sconosciuta.

Dopo l'episodio descritto in Spagna, sembra più probabile che sarà individuato e segnalato un maggior numero di infezioni umane, come è successo in Nord America. Anche se questi eventi indicheranno un miglioramento della sorveglianza, piuttosto che un aumento del rischio, essi mettono in evidenza un ulteriore settore dove è necessaria una più stretta sorveglianza umana e animale, per una zoonosi ancora poco conosciuta.

Riferimenti

1. Olsen CW, Brown I, Easterday BC, Van Reeth K. Swine influenza. In: Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ, editors. *Diseases of Swine*. 9th ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press; 2006. p. 469-82.
2. Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Vet Res*. 2007;38(2):243-60.
3. Van Reeth K, Brown IH, Dürrwald R, Foni E, Labarque G, Lenihan P, et al. Seroprevalence of H1N1, H3N2 and H1N2 influenza viruses in pigs in seven European countries in 2002–2003. *Influenza and other respiratory viruses*. 2008;2(3):99-105.
4. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2007;44(8):1084-8.
5. Adiego Sancho B, Omeñaca Terés M, Martínez Cuenca S, Rodrigo Val P, Sánchez Villanueva P, Casas I, Pozo F, Pérez Breña P. Human case of swine influenza A (H1N1), Aragon, Spain, November 2008. *Euro Surveill*. 2009;14(7):pii=19120. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19120>
6. 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 Jan 17;358(3):261-73.
7. Influenza team (ECDC). Low Pathogenicity Avian Influenzas and human health. *Euro Surveill*. 2007;12(22):pii=3209. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3209>
8. Hodder RA, Gaydos JC, Allen RG, Top FH Jr, Nowosiwsky T, Russell PK. Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January-February 1976). III. Extent of spread and duration of the outbreak. *J Infect Dis*. 1977;136 Suppl:S369-75.
9. World Health Organization. WHO global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. Geneva: World Health Organization; 2005. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf
10. Neustadt RE, Fineberg HV. *The swine flu affair: decision-making on a slippery disease*. Honolulu: University Press of the Pacific; 2005.
11. Sencer DJ, Millar JD. Reflections on the 1976 swine flu vaccination program. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):29-33.
12. Olsen CW, Brammer L, Easterday BC, Arden N, Belay E, Baker I, et al. Serologic evidence of H1 swine influenza virus infection in swine farm residents and employees. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(8):814-9.
13. Myers KP, Olsen CW, Setterquist SF, Capuano AW, Donham KJ, Thacker EL, et al. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):14-20.
14. Ramirez A, Capuano AW, Wellman DA, Leshner KA, Setterquist SF, Gray GC. Preventing zoonotic influenza virus infection. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(6):996-1000.
15. Gray GC, McCarthy T, Capuano AW, Setterquist SF, Olsen CW, Alavanja MC. Swine workers and

swine influenza virus infections. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(12):1871-8.

16. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(13):4620-4.

17. Wan H, Perez DR. Amino acid 226 in the hemagglutinin of H9N2 influenza viruses determines cell tropism and replication in human airway epithelial cells. *J Virol.* 2007;81(10):5181-91.

18. Bateman AC, Busch MG, Karasin AI, Bovin N, Olsen CW. Amino acid 226 in the hemagglutinin of H4N6 influenza virus determines binding affinity for alpha 2,6-linked sialic acid and infectivity levels in primary swine and human respiratory epithelial cells. *J Virol.* 2008;82(16):8204-9.

19. Olsen CW, Karasin AI, Carman S, Li Y, Bastien N, Ojkic D, et al. Triple reassortant H3N2 influenza A viruses, Canada, 2005. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(7):1132-5.

20. Newman AP, Reisdorf E, Beinemann J, Uyeki TM, Balish A, Shu B, et al. Human case of swine influenza A (H1N1) triple reassortant virus infection, Wisconsin. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(9):1470-2.

21. Gregory V, Lim W, Cameron K, Bennett M, Marozin S, Klimov A, et al. Infection of a child in Hong Kong by an influenza A H3N2 virus closely related to viruses circulating in European pigs. *J Gen Virol.* 2001;82(Pt 6):1397-406.

22. Lyon AK, Davies T, Tahir M, Spraggett B. The English Seasonal Flu Immunization Programme for Poultry Workers 2007: a challenging task. *J Public Health (Oxf).* 2008 Sep;30(3):245-50.