

# INFLUENZA AVIARIA ED EMERGENZA SANITARIA: RAZIONALE DELLA PREVENZIONE IMMUNITARIA CON OM-85 (BRONCHO MUNAL)

G. SEVIERI, A. FIORINA<sup>1</sup>

Prof. a c. Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio e Tisiologia, Università di Padova, Padova

<sup>1</sup>Dirigente Medico Responsabile Servizio Pneumologico ASL 2 Savonese

## Title

Avian influenza and health emergency: immune prevention with OM-85 (Broncho Munal)

## Key words:

Avian influenza, prevention, H5N1 avian virus

## Parole chiave:

Influenza aviaria, prevenzione, virus aviario H5N1

## Influenza aviaria: dati epidemiologici e statistici

Per la prossima annunciata pandemia influenzale, che potrebbe essere innescata dal virus aviario H5N1, la previsione degli esperti, riunitisi recentemente a Malta per la Seconda Conferenza Europea sull'Influenza, è drammatica: sedici milioni di infetti, due milioni di ricoveri, 150.000 morti solo in Italia.

La previsione si basa su modelli statistici effettuati su campioni, come le passate pandemie influenzali (l'asiatica del 1958 e l'Hong Kong del 1967).

L'influenza aviaria è una malattia infettiva degli uccelli causata dal virus dell'influenza di tipo A: è stata identificata per la prima volta più di 100 anni fa ed è diffusa in tutto il mondo (Tab. 1).

Il virus dell'influenza aviaria normalmente infettano solo i maiali e gli uccelli: i primi casi documentati di infezione trasmessa dal pollame agli uomini risalgono al 1997 a Hong Kong quando il ceppo H5N1, altamente patogeno, ha causato

## Summary

Avian influenza is a contagious disease of birds caused by the influenza A virus: it was identified for the first time more than 100 years ago and it is widespread all over the world. Avian influenza viruses normally only infect pigs and birds; the first documented cases of this infection passed from poultry to humans date back to the year 1997 and were observed in Hong Kong. Researches and wide investigations on such epidemic underlined the fact that the source of the infection for men was a close contact with live poultry infected through orofecal or biologic fluids contamination: genetic studies later proved that such virus had directly passed from poultry to humans. If in the course of time more and more people are infected, humans, when simultaneously infected with the avian and the human virus, are also more likely to act as "reshuffling" carriers, leading to the onset of a new virus subtype, with a number of human genes sufficient to be easily passed from person to person: this would mark the beginning of an influenza pandemic. According to what has been said in our work, we can conclude that avian influenza is doubtlessly a potential triggering agent for a forthcoming influenza pandemic. That having been said, and wishing that the global alert stops, just like it happened in the past with SARS, we can only wait for

the next traditional influenza epidemic, which has already been announced, and we can endeavour in our everyday practice to enhance our control on our patients' clinical conditions. Our decision to suggest our patients to adhere to a seasonal anti-influenza vaccination campaign and to undergo an immunostimulant treatment cycle (non-specific vaccines like OM-85, the most studied of this class of compounds), for example, is to be considered within such context.

## Riassunto

L'influenza aviaria è una malattia infettiva degli uccelli causata dal virus dell'influenza di tipo A: è stata identificata per la prima volta più di 100 anni fa ed è diffusa in tutto il mondo. I virus dell'influenza aviaria normalmente infettano solo i maiali e gli uccelli; i primi casi documentati di infezione trasmessa dal pollame agli uomini risalgono al 1997 e sono stati individuati ad Hong Kong. Ricerche ed indagini estese condotte su quell'epidemia hanno evidenziato che la fonte dell'infezione per gli uomini era il contatto stretto con pollame vivo infetto per contaminazione oro-fecale o da liquidi biologici: studi genetici hanno poi stabilito che il virus era passato direttamente dal pollame agli esseri umani. Se nel tempo sempre più persone vengono infettate, aumenta anche la probabilità che gli uomini, infettati contemporaneamente da virus aviario e da quello umano, possano fungere da vettori di "rimiscelamento" che portino all'insorgenza di un nuovo sottotipo virale, con un numero sufficiente di geni umani da essere trasmesso facilmente da persona a persona: questo segnerebbe l'inizio di una pandemia influenzale. Sulla base di quanto discusso nel nostro lavoro possiamo concludere che l'influenza aviaria si candida senza dubbio quale potenziale agente scatenante della pandemia influenzale prossima ventura. Ciò premesso, e augurandoci che l'allarme globale rientri come già successo in passato per la SARS, non ci resta che attendere la prossima epidemia influenzale tradizionale, del resto già annunciata, ed adoperarci nella pratica quotidiana per ottimizzare il controllo delle condizioni cliniche dei nostri pazienti. In questo contesto si colloca, per esempio, la scelta di consigliare ai nostri pazienti di aderire alla campagna stagionale di vaccinazione antinfluenzale e di sottoporsi ad un ciclo di trattamento con immunostimolanti (vaccini aspecifici come l'OM-85, il più studiato di questa classe di composti).

malattie respiratorie acute in 18 persone di cui 6 decedute. Ricerche ed indagini estese condotte su quell'epidemia hanno evidenziato che la fonte dell'infezione per gli uomini era il contatto stretto con pollame vivo infetto: studi genetici hanno poi stabilito che il virus era passato direttamente dal pollame agli esseri umani. La rapida distruzione (entro tre giorni) dell'intera popolazione di polli ad Hong Kong, stimata in circa un milione e mezzo di esemplari, ha ridotto le occasioni per un'ulteriore trasmissione agli uomini e questo può aver contribuito a evitare una pandemia.

L'allarme è scattato per la seconda volta nel febbraio 2003 quando un'epidemia sempre di influenza da virus H5N1 a

Hong Kong ha causato due casi di malattia e una morte tra i membri di una famiglia che aveva viaggiato di recente nella Cina del Sud.

Sempre in quel periodo sono stati segnalati altri focolai epidemici sostenuti da virus dell'influenza aviaria di altri ceppi (H7N7 in Olanda nel 2003, H9N2 a Hong Kong nel 1999 e nel 2003) meno virulenti dell'H5N1 (Tab. 2).

L'emergenza vera è scattata però nel gennaio 2004 quando i test di laboratorio hanno identificato il virus H5N1 come responsabile di casi di malattie respiratorie acute nel nord del Vietnam: l'epidemia, iniziata probabilmente nel dicembre 2003 in Corea, si è propagata in altri Paesi asiatici e sta arrivando in Eu-

ropa. È notizia di questi ultimi giorni il contagio in due allevamenti di pollame in Romania e in Turchia.

Dal dicembre 2003 al maggio 2005, il virus dell'influenza aviaria ha già ucciso più di 100 milioni di polli, ha infettato 108 adulti e bambini in Vietnam, Thailandia e Cambogia, provocando, al 30 giugno 2005, 54 decessi.

E' stato visto che virus di bassa patogenicità possono, dopo aver circolato anche per brevi periodi in una popolazione di pollame, mutare in virus altamente patogeni come è successo durante l'epidemia del 1983-84 negli Stati Uniti: la mortalità è arrivata, nel giro di sei mesi, al 90% e si è resa necessaria la distruzione di più di 17 milioni di uccelli ad un costo di quasi 65 milioni di dollari.

In base alle tendenze verificate nella storia recente, ci si può attendere che le pandemie influenzali, di media, si verifichino 3-4 volte in un secolo, quando cioè compaiono nuovi sottotipi virali in grado di essere trasmessi da uomo a uomo. Nel XX secolo, ci sono state la pandemia del '18-'19, che ha causato circa 40-50 milioni di morti in tutto il mondo, quella del '57-'58 e quella del '68-'69 (1).

## Influenza aviaria: come si trasmette

Tutti i tipi di virus influenzali di tipo A, inclusi quelli che regolarmente causano le epidemie stagionali di influenza nell'uomo, sono geneticamente labili e ben adattati ad evitare le difese dell'ospite. I virus dell'influenza mancano di meccanismi di correzione e riparazione degli errori che si manifestano durante la replicazione del DNA: la composizione genetica del virus cambia costantemente durante la sua replicazione negli uomini e negli animali creando così sempre nuove varianti antigeniche.

Tutti gli uccelli sono suscettibili a questo virus anche se alcune specie sono più resistenti di altre (come le anatre selvatiche, riserva naturale di questo virus) e la malattia si manifesta in due forme: una leggera e una seconda altamente infettiva e rapidamente fatale (l'influenza aviaria "altamente patogena") che è caratterizzata da insorgenza improvvisa e morte rapida, con una mortalità vicina al 100%. Il pollame do-

Ceppo	Luogo	Data	Trovato in pazienti
H5N1	Hong Kong	1997	18 casi di influenza; 6 morti
H9N2	Cina	1999	2 casi di influenza non fatali in bambini
H7N2	Virginia	2002	1 caso asintomatico
H7N7	The Netherlands	2003	78 casi di congiuntiviti e 7 casi di influenza; 1 morto
H5N1	Hong Kong e Cina	2003	2 casi di influenza; 1 morto
H5N1	Thailandia, Vietnam, Cambogia	2003- giugno 2005	88 casi di influenza; 50 morti
H9N2	Hong Kong	2003	1 caso di influenza non fatale
H7N2	New York	2003	1 caso di influenza non fatale
H7N3	Canada	2004	Congiuntiviti

Tab. 1 - Influenza aviaria nell'uomo dal 1997 al 2005

Tipo	Trovato in	Caratteristiche
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Animali selvatici come ospiti naturali</li> <li>• Può infettare persone, uccelli e altri animali (maiali, cavalli, foche, balene)</li> </ul>	<p>Sottotipi: in base alle proteine sulla superficie del virus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 differenti HA (emoagglutinine)</li> <li>• 9 differenti NA (neuroaminidasi)</li> </ul> <p>per esempio il virus H5N1 ha 5 proteine HA e 1 proteina NA</p>

Tab. 2 - Ceppi influenzali tipo A

mestico (polli e tacchini) è particolarmente vulnerabile.

Dei 15 sottotipi di virus aviari, l'H5N1 è di particolare interesse per diversi motivi:

- causa malattie anche negli uomini
- è altamente patogeno
- muta rapidamente: è in grado di mutare la propria configurazione genetica durante la fase di replicazione negli animali ospitanti e il ceppo esistente viene rimpiazzato con una nuova variante antigenica ("deriva genetica"). Questa tendenza, tipica di tutti i virus aviari e in particolare di questo sottotipo, rende difficoltoso mettere a punto un vaccino efficace.

- ha una propensione documentata ad acquisire geni da virus che infettano altre specie animali: può, infatti, scambiare, o "riassortire", materiale genetico con cui fondersi (Fig. 1) (1). Questo processo di riassortimento, noto come

shift genetico, esita nella produzione di nuovi sottotipi diversi da entrambi i virus parentali e può dare origine a pandemie visto che le popolazioni non sono immunizzate contro questi nuovi sottotipi e i vaccini esistenti non possono garantire alcuna protezione. È ormai riconosciuto che la convivenza di esseri umani in condizioni di prossimità con pollame o maiali sia una condizione predisponente allo shift antigenico. Inoltre, visto che i maiali sono sensibili sia al virus aviario che ad altri virus tipici dei mammiferi, possono fungere da vettori di rimescolamento per il riassorbimento di materiale genetico dei virus aviari e umani che esita nella produzione di un nuovo, potenzialmente letale, sottotipo.

Allo stato attuale, l'influenza aviaria si sta trasmettendo da uccello ad uccello e da uccello a uomo.

Gli uccelli che sopravvivono all'infezione rilasciano il virus per almeno 10 giorni sia per trasmissione orale che fecale, facilitando così l'ulteriore diffusione nei mercati di pollame vivo e nelle popolazioni di uccelli migratori.

Se nel tempo sempre più persone vengono infettate, aumenta anche la probabilità che gli uomini, infettati contemporaneamente da virus aviario e da quello umano, possano fungere da vettori di "rimescolamento" che portino all'insorgenza di un nuovo sottotipo virale, con un numero sufficiente di geni umani da essere trasmesso facilmente da persona a persona: questo segnerebbe l'inizio di una pandemia influenzale (3, 4).

### Influenza aviaria: aspetti clinici e misure di prevenzione

L'influenza aviaria verificatasi ad Hong Kong nel 1997 dava come sintomi febbre (>38°C), oltre a sintomi simil-influenzali a carico delle alte vie respiratorie nel 24-71% dei casi a seconda delle casistiche, quasi sempre con contemporaneo interessamento anche delle basse vie respiratorie (94-100% dei casi). Erano inoltre presenti congiuntivite, a volte emorragica, ed interessamento del tratto gastroenterico (nausea, vomito, diarrea a volte profusa ma senza sanguinamento) in percentuali superiori a quelle che si osservano nell'influenza comune. L'evoluzione del quadro era comunque correlata prevalentemente all'interessamento delle basse vie respiratorie che potevano evolvere verso insufficienza respiratoria e sindrome da distress respiratorio (ARDS) in un range di tempo variabile da 4 a 13 giorni (6 in media nei casi thailandesi). Molti soggetti hanno richiesto ventilazione assistita e trasferimento in unità di cure intensive per deficit multiorgano (MOF) e ipotensione. La mortalità nei casi ricoverati ha raggiunto in alcuni casi il 100%, ma le casistiche sono troppo frammentarie e le realtà sanitarie troppo diversificate per trarre conclusioni significative dal punto di vista statistico. Certo è che nei casi di influenza aviaria di più recente osservazione appare più elevata la percentuale di bambini colpiti rispetto al passato. La morte è sopravvenuta di solito dopo 9-10 giorni

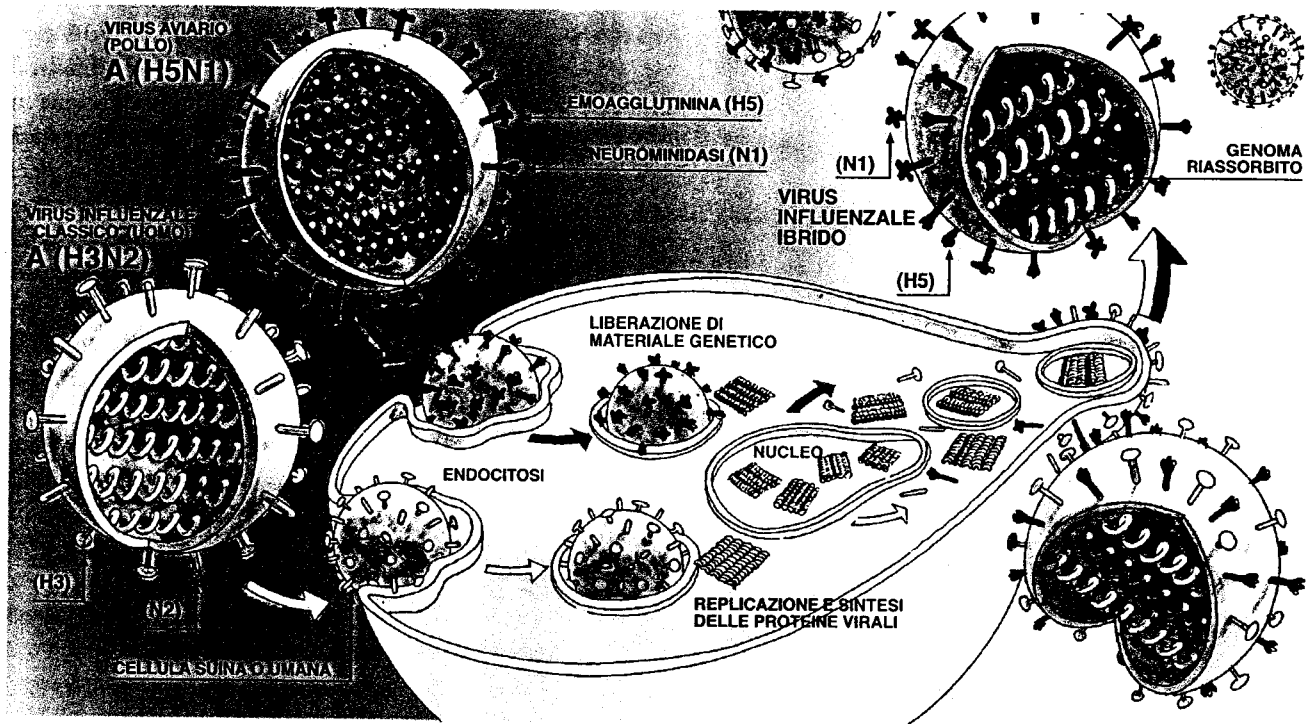


Fig. 1 - Meccanismo dello shift genetico (6)

dall'esordio, di solito per insufficienza respiratoria. Dal punto di vista laboratoristico i dati più rilevanti sono stati leucopenia, linfocitopenia, trombocitopenia moderata e un lieve incremento delle transaminasi (Figg. 2, 3).

Dal punto di vista diagnostico, non si rilevano problemi, almeno per quanto riguarda la diagnosi di laboratorio: i test disponibili per la diagnosi di tutti i ceppi virali, animali e umani, sono rapidi ed affidabili (5). Viceversa i test presenti in commercio non hanno una sensibilità adeguata.

Alla luce di tutti questi dati, è indispensabile attuare tutti i meccanismi di prevenzione che sono in nostro possesso per poter far fronte a questa emergenza (7).

Le misure di prevenzione per tutte le forme virali, e quindi anche per l'influenza aviaria, si pongono a tre livelli, di specificità via via crescente:

1. misure di difesa ambientali aspecifiche (misure igieniche e di disinfestazione delle aree colpite): vengono attuate attraverso le disposizioni della Sanità pubblica, attraverso accorgimenti di tipo fisico (mascherine, guanti, indumenti monouso, tappetini sterilizzanti) o di tipo chimico (disinfezione degli ambienti e igiene personale)

2. misure di amplificazione delle difese immunitarie aspecifiche, [attraverso immunostimolanti (vaccini aspecifici) ottenuti da lisati batterici].

3. misure di supporto delle difese individuali specifiche (farmaci antivirali, vaccini antivirali)

Le misure di controllo per prevenire la diffusione della malattia ad altre aziende

agricole e l'eventuale cronicizzazione del virus nella popolazione aviaria di un paese, sono la quarantena delle aziende infette e la distruzione degli allevamenti infetti o potenzialmente esposti: i virus dell'influenza aviaria, oltre ad essere molto contagiosi, possono essere trasmessi facilmente da un'azienda ad un'altra e non si possono trascurare neppure i

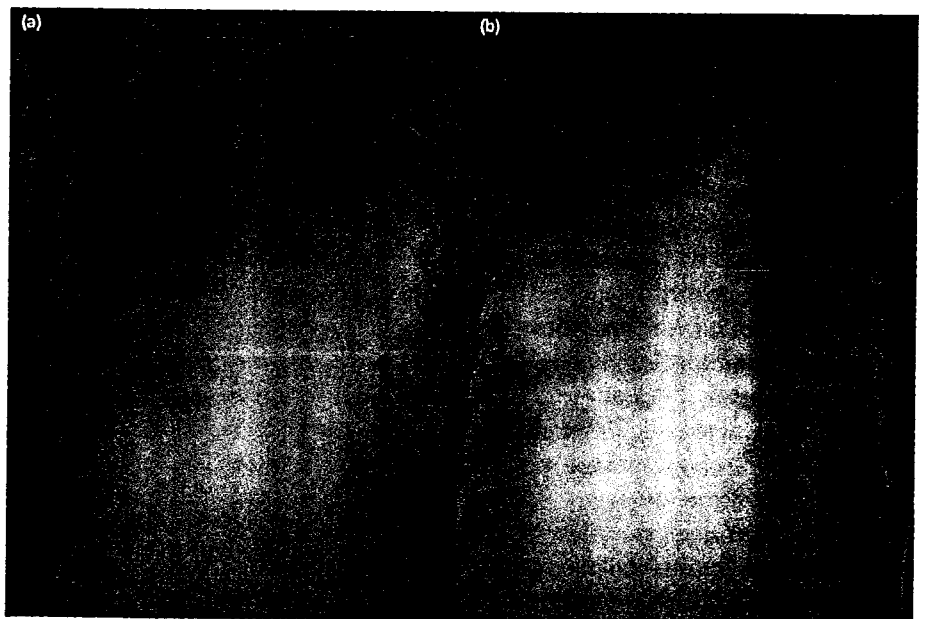
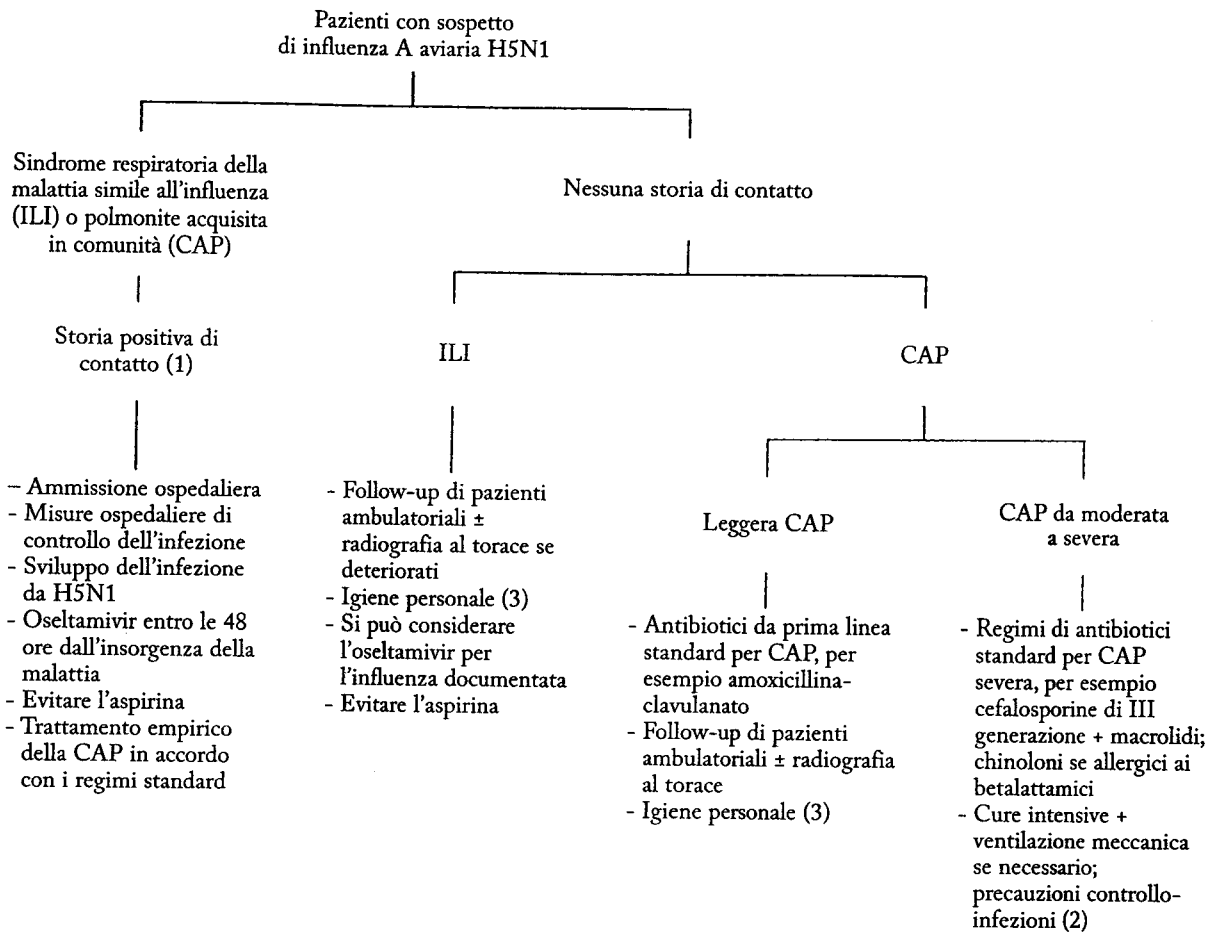


Fig. 2 - Rx torace di un paziente affetto da influenza aviaria (Reproduced with permission from the Hong Kong Medical Journal (5). Copyright 2005, Hong Kong, Academy of Medicine)



- (1) Include storia di contatto con uccelli morti o malati, membri di nucleo familiare con sospetta o confermata infezione da H5N1, lavoratori nel campo sanitario di pazienti sospetti o confermati di infezione da H5N1, operatori di laboratorio che maneggiano campioni di colture virali di virus H5N1. Per pazienti con solo una storia di viaggio nelle aree endemiche è necessario specificare a seconda della valutazione del rischio.
- (2) Include precauzioni verso il contatto e verso i liquidi biologici; quando possibile, precauzioni verso il materiale trasportato dall'aria per quei pazienti con confermata infezione da H5N1. Ossigeno-terapia con cannula nasale; evitare maschere o nebulizzatori ad alto flusso di ossigeno per ridurre il rischio di aerosolizzazione. Se l'uso di maschere ad alto flusso di ossigeno o altre procedure che generano aerosol è essenziale, dovrebbero essere istituite strette precauzioni verso i materiali volatili.
- (3) Include maschere chirurgiche standard da indossare a casa e frequente lavaggio delle mani.

Fig. 3 - Management dei pazienti con sospetto di influenza A aviaria H5N1

veicoli più banali (mezzi meccanici, utensili e strumenti contaminati, veicoli, mangimi, gabbie o indumenti).

Questi virus, altamente patogeni, possono sopravvivere per lunghi periodi nell'ambiente, specialmente quando le temperature sono basse.

Le misure sanitarie da adottare nelle aziende sono, comunque, indispensabili per aspirare ad un grado accettabile di protezione: per esempio, un'epidemia di influenza aviaria dovuta al virus H5N2 scoppiata in Messico nel 1992, con una patogenicità inizialmente bassa, divenne fatale e fu controllata solo nel 1995.

I primi provvedimenti devono volgere a

bloccare la diffusione ulteriore dell'epidemia nelle popolazioni di pollame per poter ridurre al minimo i rischi di esposizione umana al virus: le persone coinvolte nell'eliminazione degli allevamenti infetti devono essere protette da indumenti ed equipaggiamento adeguati.

Più tempo passa e maggiori sono le possibilità che il virus riesca ad adattarsi ad un ambiente diverso. All'H5N1 basterebbe, infatti, incontrare nella stessa cellula un altro virus umano (come l'H3N2 o l'H1N1) per dare vita ad un nuovo patogeno ibrido.

Anche se tutte queste misure di prevenzione possono ridurre il rischio di insor-

genza di un ceppo pandemico, non si può sapere con certezza se questo consentirà di bloccare un'altra pandemia. Un altro intervento preventivo, è la produzione di vaccini specifici contro l'influenza. L'inconveniente del virus dell'influenza aviaria è che le sue proteine di superficie mutano molto facilmente. Ad ogni ciclo di moltiplicazione in una cellula, H5N1 subiscono alcune modificazioni e possono rendere inefficace il vaccino.

La variante aviaria H5N1 oggi in circolazione è differente da quella dell'anno scorso e ancora più diversa dal ceppo originale. Questo significa che il vaccino in preparazione potrebbe non essere effica-



