

anuria e delirium terminale, forse correlati in parte all'esteso coinvolgimento epatico. La conta dei leucociti può essere normale o ridotta ed è spesso elevata negli stadi terminali. Si osserva solitamente albuminuria, anche marcata. Quando la funzione renale peggiora nei casi gravi o terminali, l'azotemia aumenta proporzionalmente. Le anomalie riscontrate nei test di funzionalità epatica variano da una modesta elevazione del livello di AST, nei casi lievi, a gravi alterazioni.

La febbre gialla urbana può essere prevenuta dal controllo di *A. aegypti*. Il ciclo silvestre continuo richiede la vaccinazione di tutti i visitatori di aree con potenziale trasmissione attraverso il vaccino con virus vivo attenuato variante 17D, che non può essere trasmesso dalle zanzare. Con poche eccezioni le reazioni al vaccino sono minime; l'immunità è raggiunta entro 10 giorni e dura per almeno 25-35 anni. Un'allergia all'uovo impone cautela nella somministrazione del vaccino. Sebbene non siano stati documentati effetti nocivi del vaccino sul feto, le donne in gravidanza dovrebbero essere immunizzate solo se

sono decisamente a rischio di esposizione alla febbre gialla. Poiché la vaccinazione è stata associata a numerosi casi di encefalite in bambini sotto i 6 mesi di età, essa è controindicata in questa fascia d'età, né è raccomandata per neonati di 6-8 mesi, a meno che il rischio di esposizione sia veramente elevato.

Sono state riportate gravi reazioni avverse multisistemiche rare (occasionalmente fatali), in particolare nella popolazione anziana, e il rapporto rischio-beneficio deve essere valutato prima di vaccinare individui di età superiore ai 60 anni. Ciò nonostante, il numero di decessi tra i viaggiatori non vaccinati contro la febbre gialla supera il numero di morti causate dalla vaccinazione, e per questo dovrebbe essere promossa un'ampia politica di vaccinazione per i viaggiatori che si recano nelle zone interessate. Informazioni aggiornate sui cambiamenti nella distribuzione geografica della febbre gialla e sulla necessità della relativa vaccinazione possono essere ottenute dai Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/yf/default.htm>).

CAPITOLO 234

Infezioni da virus Ebola e Marburg

Jens H. Kuhn

Numerosi virus appartenenti alla famiglia dei Filoviridae causano febbri emorragiche gravi e frequentemente letali nell'uomo. L'introduzione dei filovirus nella popolazione umana è un evento estremamente raro che avviene più facilmente per contatto diretto o indiretto con mammiferi ospiti sani del filovirus o attraverso contatti con cadaveri di primati infetti o primati con manifestazioni cliniche di

malattia. I filovirus sono altamente infettivi, ma non molto contagiosi. La trasmissione naturale interumana avviene attraverso il contatto diretto (in genere cutaneo) o attraverso l'esposizione a fluidi corporei e tessuti; non esiste evidenza di trasmissione attraverso aerosol o droplet. Le infezioni progrediscono rapidamente da sindromi simil-influenzali a manifestazioni emorragiche ed evolvono tipicamente in disfunzione multiorgano e shock. Il trattamento delle infezioni da filovirus è necessariamente soltanto di supporto dal momento che non esistono al presente farmaci antivirali o vaccini specifici efficaci. I filovirus sono classificati come patogeni di rischio 4 secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Di conseguenza, il materiale che potrebbe essere contaminato da filovirus dovrebbe essere gestito in laboratori di massima sicurezza (livello di biosicurezza 4). Il personale addestrato che maneggia tali materiali deve indossare appropriate protezioni (vedi oltre) e seguire rigorose procedure operative. Le autorità preposte e i laboratori di riferimento dell'OMS devono essere immediatamente contattati nel momento in cui si sospetta la presenza di un'infezione da filovirus.

TABELLA 234-1 Tassonomia dei filovirus

Attuale tassonomia e nomenclatura	Precedente tassonomia e nomenclatura
Ordine dei Mononegavirales	Ordine dei Mononegavirales
Famiglia dei Filoviridae	Famiglia dei Filoviridae
Genere <i>Marburgvirus</i>	Genere <i>Marburgvirus</i>
Specie <i>marburgvirus Marburg</i>	Specie <i>Lake Victoria marburgvirus</i>
Virus 1: virus Marburg (MARV)	Virus: marburgvirus Lake Victoria (MARV)
Virus 2: virus Ravn (RAVV)	
Genere <i>Ebolavirus</i>	Genere <i>Ebolavirus</i>
Specie <i>Tai Forest ebolavirus</i>	Specie <i>Cote d'Ivoire ebolavirus</i> [sic] ^a
Virus: virus Tai Forest (TAFV)	Virus: ebolavirus Cote d'Ivoire [sic] (CIEBOV)
Specie <i>Reston ebolavirus</i>	Specie <i>Reston ebolavirus</i>
Virus: virus Reston (RESTV)	Virus: ebolavirus Reston (REBOV)
Specie <i>Sudan ebolavirus</i>	Specie <i>Sudan ebolavirus</i>
Virus: virus Sudan (SUDV)	Virus: ebolavirus Sudan (SEBOV)
Specie <i>Zaire ebolavirus</i>	Specie <i>Zaire ebolavirus</i>
Virus: virus Ebola (EBOV)	Virus: ebolavirus Zaire (ZEBOV)
Specie <i>Bundibugyo ebolavirus</i>	
Virus: virus Bundibugyo (BDBV)	
Genere <i>Cuevavirus</i>	
Specie <i>Lloviu cuevavirus</i>	
Virus: virus Lloviu (LLOV)	

^a La corretta denominazione del Paese da cui deriva il nome del virus è Côte d'Ivoire. Nella denominazione del virus è assente l'accento circonflesso in "Cote" invece presente nel nome del Paese. Questa differenza è indicata in tabella con [sic].

EZIOLOGIA

La famiglia dei Filoviridae comprende tre generi: virus Cueva, virus Ebola e virus Marburg (Tab. 234-1 e Fig. 234-1). I dati disponibili suggeriscono che l'unico virus Cueva noto, il virus Lloviu (LLOV), e un virus ebola, il virus Reston (RESTV), non sono patogeni per l'uomo. I restanti quattro virus ebola – Bundibugyo (BDBV), Ebola (EBOV), Sudan (SUDV), e virus della Tai Forest (TAFV) – causano la malattia da virus Ebola (EVD; International Classification of Disease, decima revisione [ICD-10], codice A98.4). I due virus marburg, Marburg virus (MARV) e Ravn virus (RAVV), sono gli agenti eziologici della malattia da virus Marburg (MVD; ICD-10 codice A98.3).



I filovirus hanno un genoma a RNA lineare, non segmentato, a singola elica, di polarità negativa di circa 19 kb di lunghezza. Questi genomi contengono sei o sette geni che codificano le sette seguenti proteine strutturali: nucleoproteina, cofattore della polimerasi (VP35), proteina della matrice (VP40), glicoproteina (GP_{1,2}), cofattore trascrizionale (VP30), proteina di matrice secondaria (VP24), e RNA polimerasi RNA dipendente (proteina L). I virus cueva e i virus ebola, ma non i virus Marburg, codificano anche tre proteine non strutturali dalla funzione ignota (sGP, ssGP e peptide Δ). I filovirus sono unici tra le particelle virali che infettano l'uomo in quanto sono prevalentemente filamenti pleomorfi, ma possono anche assumere forma circolare o come un 6 (larghezza circa 80 nm; lunghezza media ≥ 790 nm). Questi virioni dotati di envelope contengono ribonucleocapsidi elicoidali e sono rivestiti con spike GP_{1,2} (Fig. 234-2).

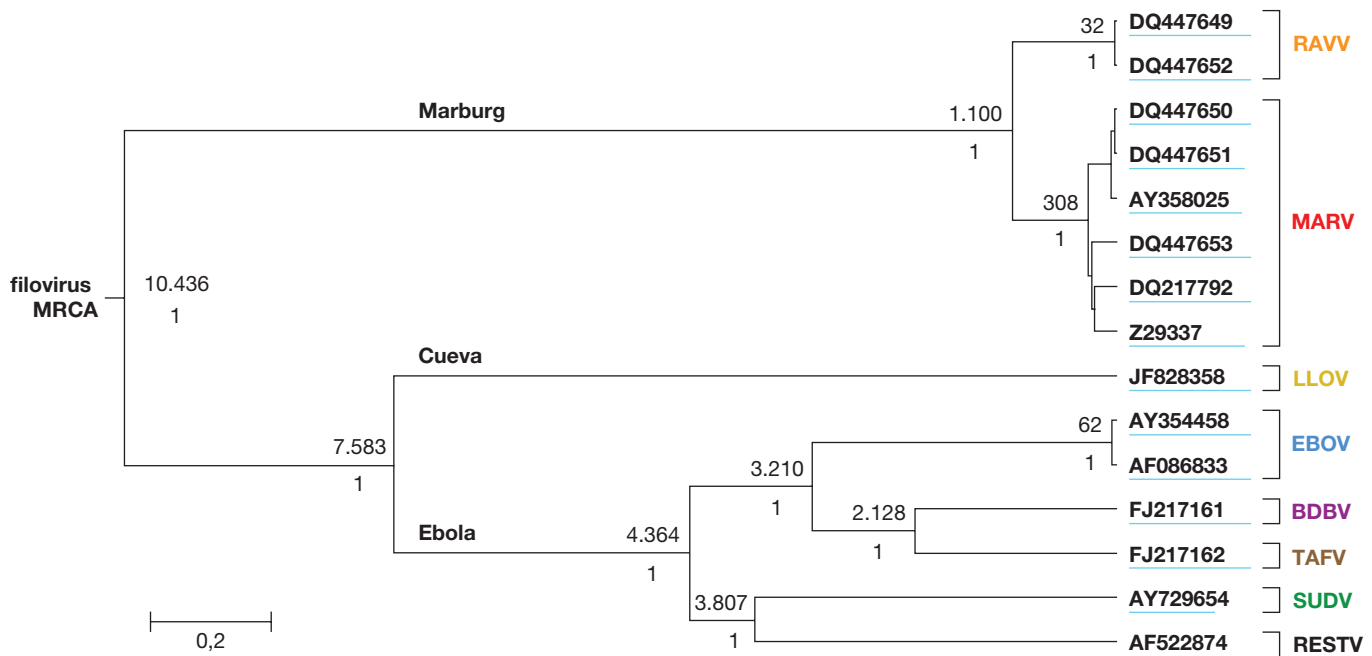


Figura 234-1 Filogenesi/evoluzione dei filovirus. Analisi bayesiana delle varianti rappresentative dei clades di tutti i filovirus noti (rappresentati dai numeri di accesso GenBank sottolineati). In figura è rappresentato il migliore albero filogenetico in cui sono riportati in corrispondenza di ogni nodo gli antenati comuni più recenti (MRCA). I valori di probabilità a posteriori sono indicati al di sotto degli MRCA in anni. Analisi eseguita dalla Dott.ssa Serena Carroll, Centers for Disease Control and Prevention. BBBV, virus Bundibugyo; EBOV, virus Ebola; LLOV, virus Lloviu; MARV, virus Marburg; RAVV, virus Ravn; RESTV, virus Reston; SUDV, virus Sudan; TAFV, virus Taï Forest.

■ EPIDEMIOLOGIA

Un totale di 20.012 casi di infezioni da filovirus e 8.058 morti sono stati documentati fino al 3 dicembre 2014. Questi numeri enfatizzano sia l'elevato tasso di letalità (numero di morti sul numero di malati, 40,3%), sia la bassa mortalità complessiva (impatto sulla popolazione sana) delle infezioni da filovirus. Al momento le infezioni da filovirus non costituiscono pertanto una minaccia globale. La patogenicità dei filovirus per l'uomo appare confinata all'endemia in Africa equatoriale, anche se questa distribuzione potrebbe cambiare se variazioni ambientali naturali o artificiali determinassero la migrazione degli ospiti e aumentati contatti tra gli ospiti animali e l'uomo (Fig. 234-4). La maggior parte delle epidemie registrate di EVD e MVD possono essere ricondotte a singoli casi indice che hanno diffuso l'infezione. Queste catene di contatto suggeriscono che solo 50 episodi di trasmissione tra ospiti naturali e uomo siano avvenuti dalla scoperta dei filovirus nel 1967. La frequenza di epidemie, il numero di casi e la letalità globale dipendono probabilmente dal particolare agente eziologico, dalla localizzazione geografica, dalle condizioni socioeconomiche e dai costumi del Paese colpito. In particolare, la disponibilità di dispositivi di protezione individuale ed equipaggiamento riutilizzabile, quali per esempio siringhe e aghi, ha influenzato il numero totale di casi in passato e le epidemie sono state contenute quando le usanze locali riguardo alla sepoltura, quali il lavaggio rituale, sono state evitate o mantenute, ma con l'utilizzo di guanti. L'incidenza di EVD e MVD potrebbe essere aumentata nel corso delle due decadi passate (Figg. 234-3 e 234-4), ma i ricercatori discutono se il cambiamento osservato sia dovuto all'incrementata attività dei filovirus, al più frequente contatto tra gli ospiti e l'uomo o alla maggiore possibilità di mettere in atto una sorveglianza epidemiologica. Le epidemie di EVD e MVD sono associate con condizioni meteorologiche e geografiche distinte e probabilmente a distinti ospiti reservoir. I quattro virus ebola che causano malattia nell'uomo sono endemici nelle foreste pluviali. Le epidemie da EVD sono spesso legate alla caccia o al contatto con carne selvatica nelle foreste [(per es. carne di scimmia, altri primati non umani, antilopi (cefalofi), maiale selvatico africano (potamochoero)]. Studi ecologici indicano che EBOV potrebbe essere l'agente eziologico di epizoonosi ampie e frequentemente mortali tra le popolazioni di scimpanzé e gorilla. Tuttavia, virus ebola sono stati fino a ora isolati da primati selvatici soltanto nel caso del TAFV, che è stato isolato da cadaveri di scimpanzé in Costa d'Avorio nel 1994. D'altro canto, i virus marburg MARV e RAVV sembrano infettare ospiti che vivono in ambienti forestali aridi. Epidemie di MVD sono state prevalentemente associate dal punto di vista epidemiologico alla frequentazione o all'attività lavorativa in cave artificiali o naturali o miniere. Un pipistrello della frutta, il *Rousettus aegyptiacus*, agisce da reservoir naturale e infetto in modo subclinico sia per MARV che RAVV. Anche se si ipotizza che i pipistrelli fungano da ospiti anche per gli ebolavirus, non sono tuttora disponibili prove definitive. Infatti, finora, soltanto EBOV e RESTV sono stati vagamente messi in relazione con i pipistrelli frugivori e insettivori sulla base della rilevazione di an-

rio nel 1994. D'altro canto, i virus marburg MARV e RAVV sembrano infettare ospiti che vivono in ambienti forestali aridi. Epidemie di MVD sono state prevalentemente associate dal punto di vista epidemiologico alla frequentazione o all'attività lavorativa in cave artificiali o naturali o miniere. Un pipistrello della frutta, il *Rousettus aegyptiacus*, agisce da reservoir naturale e infetto in modo subclinico sia per MARV che RAVV. Anche se si ipotizza che i pipistrelli fungano da ospiti anche per gli ebolavirus, non sono tuttora disponibili prove definitive. Infatti, finora, soltanto EBOV e RESTV sono stati vagamente messi in relazione con i pipistrelli frugivori e insettivori sulla base della rilevazione di an-



Figura 234-2 Virus Ebola. La prima fotografia al micrografo elettronico di un virus Ebola in una coltura di cellule Vero inoculate con un campione di sangue di un paziente affetto da malattia da virus Ebola durante l'epidemia del 1976 in Zaire. La figura evidenzia la tipica e unica struttura filamentosa e pleiomorfa dei filovirus. (PHIL ID#1833, scattata dal Dott. Fredrick A. Murphy, Centers for Disease Control and Prevention.)

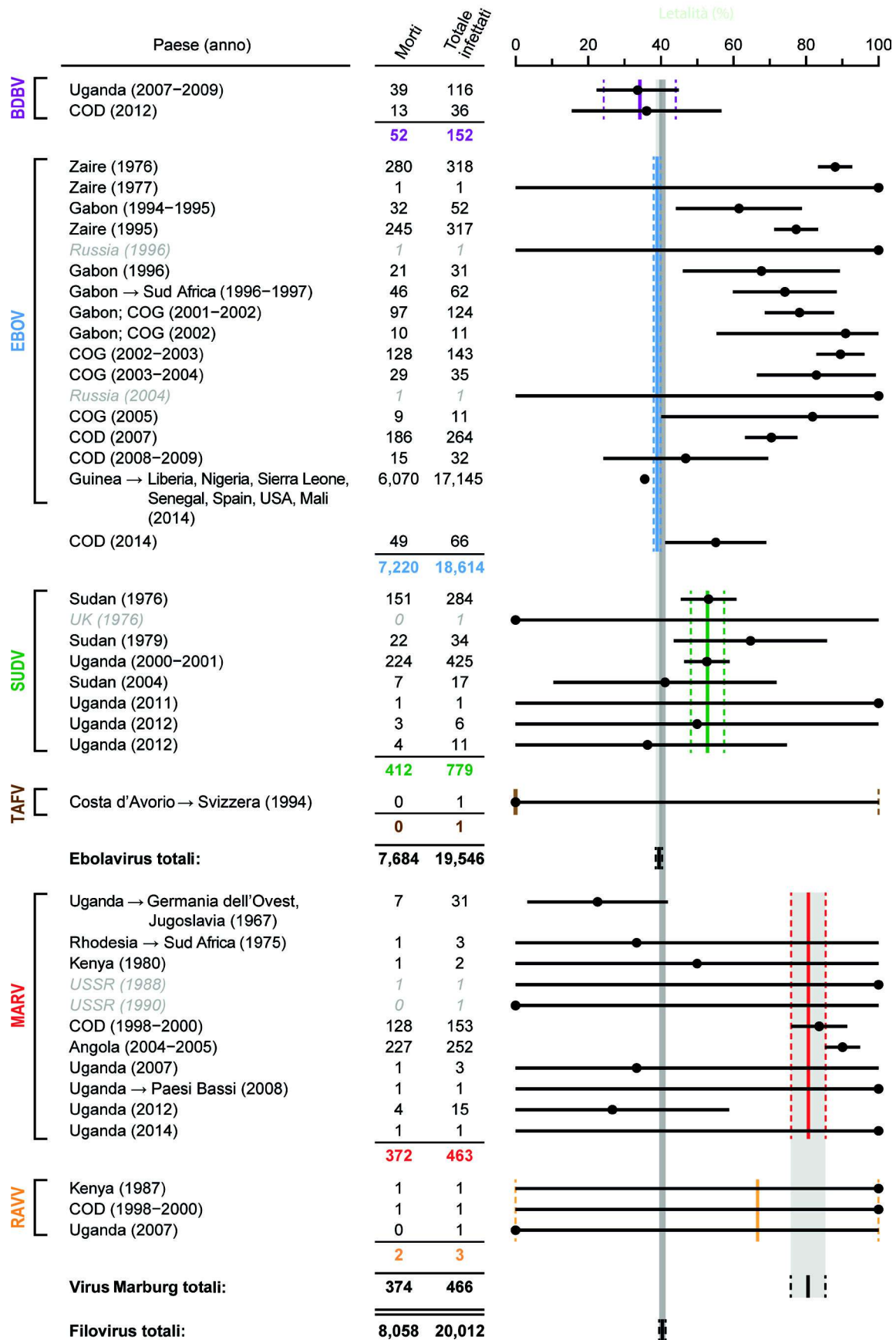


Figura 234-3 Caratteristiche delle epidemie di malattia umana da filovirus. Sei tra gli otto filovirus noti hanno causato in passato malattia nell'uomo. Le epidemie sono elencate secondo il virus coinvolto e in ordine cronologico. Le infezioni occorse in laboratorio sono riportate in grigio sfumato e in corsivo. Le frecce indicano l'esportazione internazionale di casi. Il numero complessivo di casi e il numero complessivo di decessi (al 3 dicembre 2014) sono riportati nella colonna centrale. Il tasso di mortalità (*cerchi neri*) per ogni epidemia è calcolato su una scala 0-100% con un intervallo di confidenza del 99% (*linee nere orizzontali*). Il tasso di mortalità complessivo per la malattia causata da uno specifico virus è indicata da *linee verticali in grassetto colorate*, con *linee verticali in grassetto colorate e tratteggiate* a indicare i corrispondenti intervalli di confidenza al 99%; il tasso di mortalità per tutte le infezioni da ebolavirus, da marburgvirus e da filovirus in generale è indicato da *barre grigie verticali*. BDBV, virus Bundibugyo; COD, Repubblica Democratica del Congo (in precedenza Zaire); COG, Repubblica del Congo; EBOV, virus Ebola; MARV, virus Marburg; RAVV, virus Ravn; SUDV, virus Sudan; TAFV, virus Tai Forest; UK, United Kingdom; URSS, Unione Sovietica (oggi Russia).

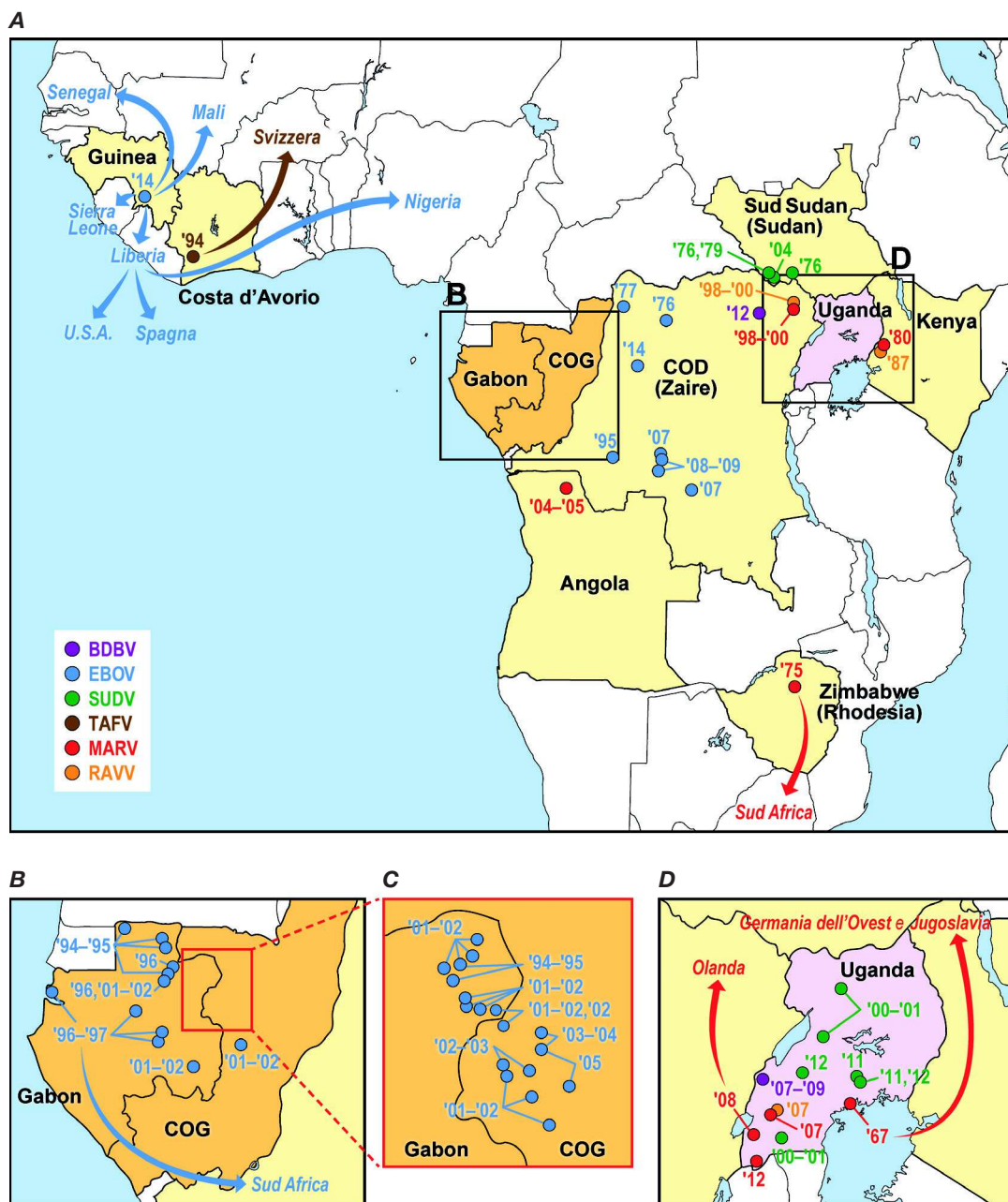


Figura 234-4 Distribuzione geografica e temporale delle epidemie di infezioni umane da filovirus. Le frecce indicano l'esportazione internazionale di casi. BDBV, virus Bundibugyo; COD, Repubblica Democratica del Congo (in precedenza Zaire); COG, Repubblica del Congo; EBOV, virus Ebola; MARV, virus Marburg; RAVV, virus Ravn; SUDV, virus Sudan; TAFV, virus Tai Forest.

ticorpi o frammenti di genoma, mentre gli ospiti di BDBV, SUDV e TAFV restano ignoti.

■ PATOGENESI

L'infezione umana si verifica tipicamente attraverso esposizione diretta di lesioni cutanee o mucose a fluidi corporei contaminati o attraverso esposizione parenterale (per es. attraverso puntura accidentale o riutilizzo di aghi in ospedali scarsamente equipaggiati). Numerosi studi, sia in vitro che in vivo (in modelli animali di malattia umana), hanno fatto luce sugli eventi patogenetici che evolvono successivamente all'esposizione virale. Gli *spike* GP_{1,2} sulla superficie dei filovirus determinano il tropismo per cellule e tessuti attraverso il legame con molecole di superficie cellulare tuttora non identificate e il recettore intracellulare di Niemann-Pick C1. Uno degli elementi caratteristici per quanto riguarda la patogenesi delle infezioni da filovirus è una spiccata immunosoppressione. I primi target dei filovirus sono macrofagi, monociti e cellule dendritiche.

Molte proteine strutturali dei filovirus, in particolare VP35, VP40 e VP24, sopprimono successivamente la risposta immunitaria innata per esempio attraverso l'inibizione della cascata dell'interferone, permet-

tendo in questo modo lo sviluppo dell'infezione dal filovirus. Il risultato è la secrezione di una consistente progenie virale, come evidenziato da elevati titoli nel torrente circolatorio [$> 10^6$ unità formanti placche (PFU)/mL di siero nell'uomo] e nel sistema linfatico e disseminazione nella maggior parte dei tessuti. I virioni infettano inoltre i fagociti, quali altri macrofagi (alveolari, peritoneali, pleurici), cellule di Kupffer nel fegato e cellule della microglia, così come altri bersagli, quali cellule della corticale surrenale, fibroblasti, epatociti, cellule endoteliali e varie cellule epiteliali. L'infezione porta alla secrezione di molecole di segnale solubile (diverse a seconda del tipo di cellula) che molto probabilmente sono i fattori cruciali nella modulazione della risposta immunitaria e lo sviluppo della sindrome da disfunzione multiorgano. Per esempio, i macrofagi infetti reagiscono secernendo citochine proinfiammatorie, una risposta che porta a ulteriore reclutamento di macrofagi nel sito di infezione. Al contrario, le cellule dendritiche infette non secernono citochine, e l'espressione di antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II è parzialmente soppressa. L'immunosoppressione si verifica in parte per la massiva deplezione linfocitaria nei linfonodi, nella milza e nel timo e l'assenza di risposta infiammatoria cellulomediata. Risultati di studi sugli

animali suggeriscono che la deplezione è una conseguenza diretta della considerevole transitoria apoptosi dei linfociti; questa spiegazione potrebbe anche giustificare la severa linfopenia che si manifesta nei pazienti. La conseguenza di questi eventi non è soltanto la florida disseminazione dei filovirus, ma anche la suscettibilità del paziente a infezioni batteriche e fungine secondarie. Altre caratteristiche peculiari delle infezioni da filovirus sono i gravi disturbi della coagulazione e la ridotta integrità vascolare. La coagulazione intravascolare disseminata è la causa del grave squilibrio della cascata della coagulazione nei pazienti con infezione da filovirus. La trombocitopenia, le aumentate concentrazioni di fattore tissutale, consumo dei fattori della coagulazione, concentrazioni aumentate di prodotti di degradazione della fibrina (D-dimeri) e ridotte concentrazioni di proteina C sono tipici dell'infezione. Di conseguenza, l'occlusione dei piccoli vasi da microtrombi diffusi determina estese necrosi/infarti ipossici in tessuti bersaglio (in particolare gonadi, reni, fegato e milza) in assenza di risposta infiammatoria significativa. Inoltre petecchie, ecchimosi, estese suffusio-

ni viscerali e altri segni di emorragia si osservano a livello dei visceri, delle mucose e della cute. Emorragie severe, tuttavia, sono rare. Le alterazioni delle citochine e di altri fattori quali l'ossido nitrico, insieme all'infezione diretta e all'attivazione di cellule endoteliali, sono molto probabilmente responsabili di una *upregulation* della permeabilità endoteliale dei vasi sanguigni. Questa *upregulation* determina la redistribuzione dei fluidi nel terzo spazio; è comune l'insorgenza di edema interstiziale e miocardico e shock ipovolemico. Il miglioramento clinico è raro ed è normalmente caratterizzato dalla riduzione del titolo virale durante lo sviluppo di una risposta immune virus-specifica.

■ MANIFESTAZIONI CLINICHE

MVD e EVD non possono essere differenziate attraverso la mera osservazione delle manifestazioni cliniche. L'incidenza di segni clinici non differisce in modo significativo tra le infezioni causate da diversi filovirus (Tab. 234-2). Dopo il periodo di incubazione che varia da 3 a

TABELLA 234-2 Distribuzione di segni/sintomi clinici nei casi di infezione da filovirus in tre epidemie

Segni/sintomi	Frequenza (%) tra i sopravvissuti			Frequenza (%) tra i deceduti		
	BDBV	EBOV	MARV	BDBV	EBOV	MARV
Aborto	NR	5	NR	NR	2	NR
Addominalgia	88	66	59	93	62	67
Anoressia	83	47	77	80	43	72
Anuria	NR	0	NR	NR	7	NR
Artralgie o mialgie	83	79	55	86	50	55
Astenia	NR	95	NR	NR	85	NR
Cefalea	84	74	73	93	52	79
Crisi convulsive	NR	0	NR	NR	2	NR
Diarrea	92	84	59	87	86	56
Disestesie	NR	5	NR	NR	0	NR
Dispnea	26	NR	36	57	NR	58
Dolore toracico	NR	5	18	NR	10	4
Ematemesi	NR	0	68	NR	13	76
Ematomi	NR	0	0	NR	2	3
Ematuria	NR	16	NR	NR	7	NR
Emorragie congiuntivali	NR	47	14	NR	42	42
Emorragie da qualsiasi sede	NR	NR	59	NR	NR	71
Emorragie da siti di puntura venosa	NR	5	0	NR	8	7
Emottisi	NR	11	9	NR	0	4
Epatomegalia senza ittero	NR	5	NR	NR	2	NR
Epistassi	NR	0	18	NR	2	34
Faringodinia, odinofagia o disfagia	43	58	43	60	56	43
Febbre	100	95	100	100	93	92
Gengivorragia	NR	0	23	NR	15	36
Lombalgia	NR	26	5	NR	12	8
Malessere generale	96	NR	86	100	NR	83
Melena	NR	16	41	NR	8	58
Nausea e vomito	92	68	77	87	73	76
Petecchie	NR	0	9	NR	8	7
Proctorragia	NR	5	NR	NR	7	NR
Rash maculopapulare	35	16	NR	33	14	NR
Singhiozzo	17	5	18	40	17	44
Sordità	NR	11	NR	NR	5	NR
Splnomegalia	NR	5	NR	NR	2	NR
Tachipnea	NR	0	NR	NR	31	NR
Tinniti	NR	11	NR	NR	1	NR
Tosse	NR	26	9	NR	7	5

Abbreviazioni: BDBV, virus Bundibugyo; EBOV, virus Ebola; MARV, virus Marburg; NR, non noto.

25 giorni, i pazienti infetti sviluppano una sindrome bifasica con un periodo di 1-2 giorni di remissione relativa che separa le due fasi. La prima fase (dall'esordio alla 5^a-7^a giornata) somiglia a un'influenza ed è caratterizzata da esordio improvviso di febbre e brivido, cefalea severa, tosse, mialgie, faringite, artralgie delle grosse articolazioni, rash maculopapulare e altri segni/sintomi (Tab. 234-2). La seconda fase (circa 5-7 giorni dopo l'esordio e oltre) coinvolge il tratto gastroenterico (addominalgia con vomito e/o diarrea), l'apparato respiratorio (dolore toracico, tosse), il sistema vascolare (ipotensione posturale, edemi) e il sistema nervoso centrale (confusione, coma, cefalea). Manifestazioni emorragiche quali iniezione congiuntivale, epistassi, ematemesi, ematuria e melena sono tipiche (Tab. 234-2). Caratteristici rilievi di laboratorio sono leucopenia (con leucociti < 1.000/μL) con uno spostamento a sinistra della formula leucocitaria prima che si sviluppi leucocitosi, trombocitopenia (con una conta < 50.000/μL), concentrazioni aumentate di enzimi epatici e pancreatici (AST>ALT, GGT, amilasi), ipopotassiemia, ipoprotidemia, incremento della creatinina e dell'azotemia con proteinuria, allungamento di PT e PTT. I pazienti in genere vanno incontro ad exitus da 4 a 14 giorni dopo l'infezione. I pazienti che sopravvivono manifestano sequele prolungate e a volte invalidanti quali artralgie, astenia, iridoclititi, sordità, mialgie, orchiti, parotiti, psicosi, epatiti ricorrenti, mieliti trasverse o uveiti. La perdita temporanea dei capelli e la desquamazione di aree cutanee precedentemente interessate da rash maculopapulare sono conseguenze visibili della malattia. Raramente i filovirus persistono a livello di fegato, occhi e testicoli dei sopravvissuti e possono causare malattie ricorrenti mesi dopo la convalescenza.

■ DIAGNOSI

L'infezione da filovirus non può essere diagnosticata sulla base della sola presentazione clinica. Numerose malattie tipiche dell'Africa equatoriale devono essere considerate in diagnosi differenziale nel paziente febbrile. Quasi tutte queste malattie presentano un'incidenza maggiore rispetto alle infezioni da filovirus e sono pertanto più frequentemente considerate in diagnosi differenziale. Le più importanti tra le malattie infettive che mimano la EVD e la MVD sono la malaria da *P. falciparum* e la febbre tifoide; altre sono l'enterite da *E. coli* enteroemorragico, le sepsi da Gram-negativi (inclusa la shigellosi), la sepsi meningococcica, le infezioni da rickettsie, l'epatite virale fulminante, la leptospirosi, il morbillo, e tutte le febbri emorragiche virali (in particolare la febbre gialla). Altre malattie, quali i morsi di serpenti velenosi, l'intossicazione da warfarin, e i disordini vascolari e delle piastrine transitori o congeniti devono essere presi in considerazione. Escursioni nelle grotte o nelle miniere e contatto diretto con pipistrelli, primati non umani (soprattutto scimmie) o carne selvatica dovrebbero far porre il sospetto di infezione da filovirus, così come il ricovero o il trattamento in ospedali in zona rurale o il contatto diretto con abitanti locali gravemente malati. Se la EVD o la MVD sono sospettate sulla base di criteri epidemiologici, storia di esposizione e/o manifestazioni cliniche, lo specialista infettivologo e le autorità pubbliche preposte, inclusa l'OMS, devono essere immediatamente allertati. La diagnosi di laboratorio di EVD e MVD è relativamente semplice, ma richiede il massimo livello di sicurezza (livello 4), che generalmente non è disponibile nei Paesi endemici per i filovirus, o il coinvolgimento di personale del luogo addestrato all'utilizzo di tecniche diagnostiche adattate all'utilizzo sul campo. Di conseguenza, i campioni biologici devono essere ottenuti con grande cautela e con l'utilizzo di adeguati dispositivi di protezione individuale e rigorose procedure operative. Seguendo le precauzioni di biosicurezza, i campioni devono essere inviati attraverso adatti mezzi di trasporto ai laboratori nazionali o internazionali di riferimento dell'OMS. Il miglior campione biologico per la diagnosi è il sangue/siero della fase acuta, che generalmente contiene elevati titoli di filovirus e anticorpi specifici. Le attuali metodiche di scelta per la diagnosi delle infezioni da filovirus sono la PCR (limite di rilevazione 1.000-2.000 copie di genoma per millilitro di siero) e una metodica immunoenzimatica ELISA per la ricerca del genoma dei filovirus e di componenti dei virioni, rispettivamente. Una metodica ELISA per la ricerca di IgM/IgG dirette o IgM di cattura viene utilizza-

ta per la ricerca di anticorpi diretti verso i filovirus da pazienti in stadi tardivi di malattia, per esempio coloro che sono riusciti a produrre una risposta immunitaria evidente, compresi i sopravvissuti. Tutte queste metodiche possono essere applicate su campioni trattati con isotiocianato di guanidinio (per PCR) o con irradiazione di cobalto-60 (per ELISA) o altre misure efficaci nel rendere i filovirus non infettivi. L'isolamento del virus in coltura cellulare o su piastre per la quantificazione o la conferma diagnostica è relativamente semplice, ma deve essere eseguito in laboratori di massimo contenimento. Se disponibile, l'osservazione al microscopio elettronico di campioni inattivati o colture può confermare la diagnosi, dal momento che i filovirus hanno una forma filamentosa unica (Fig. 234-2). Biopsie cutanee fissate in formalina possono essere utili per una sicura diagnosi postmortem.

TRATTAMENTO Infezioni da filovirus

Ogni trattamento dei pazienti con infezione da filovirus sospetta o certa deve essere somministrato secondo precise misure di sicurezza da specialisti con l'utilizzo di appropriati dispositivi di protezione (vedi *oltre*, Prevenzione). Il trattamento di EVD e MVD è interamente di supporto perché non sono attualmente disponibili agenti antivirali specifici o vaccini approvati ed efficaci. L'unica eccezione sono le immunoglobuline equine iperimmuni, che sono state approvate in Russia – in assenza di dati di efficacia convincenti – per il trattamento di emergenza in infezioni contratte in laboratorio. Data la letalità straordinariamente elevata dei filovirus, potrebbero essere stabiliti da gruppi di esperti ad hoc protocolli di utilizzo di regimi che hanno mostrato risultati promettenti nei primati per il trattamento degli individui esposti. Le attuali opzioni comprendono la vaccinazione post-esposizione con un vaccino ricombinante derivato dal virus della stomatite vescicolare dell'Indiana esprimente la GP_{1,2} dei filovirus; somministrazione di piccoli RNA interferenti con la trascrizione od oligomeri di morpholino del phosphodiarmidate, somministrazione di anticorpi specifici per i filovirus o cocktail di anticorpi (non è stata provata l'efficacia del siero nei pazienti convalescenti); e l'utilizzo di un analogo sintetico dell'adenosina (BCX4430) che agisce come un terminatore non obbligato della catena di RNA. In assenza di questi possibili trattamenti, gli interventi per stabilizzare il paziente sono quelli generalmente raccomandati per la sepsi grave e lo shock. Il trattamento deve essere rivolto a fronteggiare ipotensione e ipoperfusione, perdita di liquidi dal circolo polmonare e sistemico, coagulazione intravascolare disseminata ed emorragie franche, insufficienza renale acuta e squilibri elettrolitici (soprattutto del potassio). Devono sempre essere prese in considerazione la gestione del dolore e la somministrazione di antipiretici e antiemetici.

■ COMPLICANZE

Considerata la severa immunosoppressione indotta dall'infezione da filovirus, devono sempre essere tenute in considerazione e trattate in modo appropriato e precocemente le infezioni secondarie. La gravità e il travaglio causano complicanze gravi e frequentemente letali durante l'infezione da filovirus a causa del consumo dei fattori della coagulazione, morte del feto e/o severe emorragie durante il parto.

■ PROGNOSI

La prognosi delle infezioni da filovirus è in genere negativa, anche se il risultato dipende probabilmente in parte dal virus che causa l'infezione (Fig. 234-3). La convalescenza può richiedere mesi, con sequele tipiche quali desquamazione, alopecia, prostrazione, calo ponderale, orchiti, amnesia, confusione e ansia. Raramente i filovirus persistono in pazienti sopravvissuti e apparentemente sani e possono riattivarsi o essere trasmessi per via sessuale. Sono pertanto raccomandati ai sopravvissuti l'utilizzo del condom o l'astensione dai rapporti sessuali per 3 mesi dopo la scomparsa dei segni clinici.

■ CONTROLLO E PREVENZIONE

Attualmente non sono disponibili vaccini per i filovirus. La prevenzione delle infezioni da filovirus in natura è difficile dal momento che la distribuzione di questi virus non è completamente nota. Come già riportato, i pipistrelli frugivori (*Rousettus aegyptiacus*) sono stati identificati come portatori sani di MARV e RAVV. È pertanto utile informare le persone che si recano o risiedono in aree dove sono presenti questi animali di evitare qualsiasi contatto diretto o indiretto con essi. La prevenzione sembra essere più difficile nel caso dei virus ebola, per i quali non sono stati tuttora individuati reservoir definiti. Epidemie di EVD sono state associate non con i pipistrelli, bensì con la caccia e il consumo di carni di primati non umani. Il meccanismo di introduzione dei virus ebola nelle popolazioni di primati non umani è ignoto. Pertanto, la miglior indicazione da fornire alle popolazioni locali e ai viaggiatori è quella di evitare contatti con carne selvatica, primati non umani e pipistrelli. Misure di controllo delle infezioni relativamente semplici, utilizzo attento di dispositivi di protezione individuale e misure di quarantena sono generalmente sufficienti per interrompere o almeno contenere le epidemie di malattia da filovirus. L'isolamento dei pazienti infetti e l'assenza di contatti persona-persona senza adeguati dispositivi di protezione individuale sono generalmente sufficienti per prevenire l'ulteriore diffusione, dal momento che i patogeni non sono trasmessi attraverso droplet o aerosol in condizioni naturali. La tipica attrezzatura

sufficiente per prevenire l'infezione da filovirus consiste in guanti monouso, camici, sovrascarpe e una maschera facciale e/o occhiali protettivi. Se disponibili, dovrebbero essere utilizzate maschere N-95/N-100 per limitare ulteriormente il rischio di infezione. Maschere a pressione positiva dovrebbero essere considerate per procedure mediche ad alto rischio quali intubazione o aspirazione. Gli strumenti utilizzati nella cura di pazienti con infezione da filovirus, quali guanti o siringhe, non dovrebbero mai essere riutilizzati a meno che siano stati applicati metodi di sterilizzazione o disinfezione la cui sicurezza sia stata testata. Dal momento che i filovirus sono dotati di envelope, la disinfezione con i detergenti, quali sodio desossicolato all'1%, dietilere o composti fenolici, è relativamente semplice. Soluzioni di ipoclorito di sodio in diluizioni da 1:100 a 1:10 sono raccomandate per l'igiene delle superfici e la pulizia degli escreti e dei cadaveri, rispettivamente. Quando possibile, i materiali potenzialmente contaminati devono essere trattati in autoclave, irradiati o distrutti. [Rispetto alla stesura del capitolo si aggiunge che dal dicembre 2013 al 29/3/2016 (data in cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato il termine dell'ultima epidemia) il numero di casi osservato in Guinea, Liberia e Sierra Leone più i singoli casi di importazione in Europa e negli Stati Uniti è stato di 28.639 con 11.316 vittime. Questi numeri insieme alla lunga durata – 27 mesi – fanno di questa epidemia la più grave tra tutte quelle occorse a partire dal 1976. (N.d.R.)]