

L'infezione da West Nile Virus



Fabio Capello

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì.

I recenti casi di infezione da West Nile Virus (WNV) registrati nel Nord Italia hanno messo in evidenza un'infezione che sino a poco tempo fa si pensava fosse confinata ai climi tropicali e che oggi è di riscontro relativamente frequente anche in Occidente. Anche in Europa e Nord America infatti si documentano ciclicamente episodi epidemici, che si manifestano con sintomatologia clinica variabile dalle forme lievi e simil-influenzali ai quadri neurologici che possono portare alla morte.

Il WNV è stato segnalato in Europa a partire dal 1958 ed è considerato il flavivirus più diffuso al mondo. In Italia, dal 2008

al 2017 sono stati notificati oltre 247 casi umani autoctoni di malattia neuroinvasiva da West Nile Virus (WNVD), in 9 regioni (Piemonte, Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Emilia Romagna, Basilicata, Puglia, Sicilia e Sardegna). È stata inoltre segnalata la circolazione del WNV in zanzare, uccelli e cavalli sul territorio di 14 regioni. Le regioni considerate endemiche per il WNV sono rappresentate in (Figura 1). Il numero di casi di infezione nell'uomo registrato in Italia è andato via via crescendo negli ultimi anni, ponendo il nostro Paese al primo posto in Europa per casi di malattia da WNV (Figura 2).

Nel 2018 il primo caso umano di WNV nella forma neuroinvasiva è stato segnalato in Veneto a giugno. Da quanto emerge dal bollettino periodico di sorveglianza epidemiologica dell'Istituto Superiore di Sanità, a novembre 2018 sono stati segnalati 577 casi confermati di infezione in Italia. In particolare, sono stati segnalati 230 casi con manifestazioni di tipo neuroinvasivo di cui 42 decessi, 279 casi di febbre e 68 casi in donatori di sangue asintomatici.

Il Virus West Nile

Il WNV è stato isolato per la prima volta nel 1937 in Uganda nel distretto del West Nile. L'attenzione su questa malattia nasce dalla comparsa di un focolaio epidemico registrato a New York nel 1999. Il WNV è un virus sferico, capsulato e contiene un singolo filamento di RNA di circa 12.000 nucleotidi che codifica il suo capsidico (c), l'involucro (E), la proteina di premembrana (prM) e altre sei proteine non strutturali che hanno un ruolo nel determinare la virulenza e la patogenicità dei vari ceppi. Richiede un insetto come vettore per il contagio tra vertebrati.

Ciclo vitale del WNV

La malattia da WNV è una zoonosi (Figura 3). Il virus viene trasmesso agli umani tramite la puntura di una zanzara che si è precedentemente nutrita con il sangue di volatili infettati. Il serbatoio è costituito dagli uccelli migratori o stanziali ai quali viene trasmessa l'infezione dalle zanzare di specie presenti ubiquitariamente sul pianeta e che pungono sia uomini che animali. Sebbene nelle aree tropicali l'infezione sia possibile durante tutto l'anno, nei climi temperati il ciclo ha un picco stagionale in accordo con i cicli vitali delle zanzare, ed è condizionato dalle caratteristiche climatiche e ambientali che possono favorire o meno la replicazione virale.

L'infezione di uccelli migratori potrebbe spiegare la facilità con la quale il virus si propaga anche a distanza, anche se il diffondersi dell'infezione, specie nell'emisfero occidentale, potrebbe essere in relazione con l'aumento delle rotte aeree civili e commerciali. Il virus si riscontra in differenti specie di uccelli, tra cui i passeriformi, le tortore o, in particolare in Nord America, nei corvi.



Figura 1. Zone considerate endemiche per il West Nile Virus in Italia.



Figura 2. Casi umani di WNV autoctoni registrati in Europa (dati cumulativi dal 2011 al 2015).

Quando le condizioni ambientali lo consentono, la circolazione del virus aumenta. L'infezione dell'uomo si verifica quando c'è abbondanza di zanzare e di uccelli infetti che mantengono un'elevata persistenza del virus nell'ambiente.

Patogenesi

Il WNV si replica nel sito di inoculazione, per poi migrare nei linfonodi e nel circolo ematico. È un virus neurotropo, capace di penetrare la barriera ematoencefalica, la cui permeabilità viene alterata dal virus stesso tramite un incremento del TNF- α . Il virus infetta direttamente i neuroni in particolare a livello della sostanza grigia, dei nuclei e del midollo spinale. L'attività del virus può distruggere direttamente le cellule o danneggiare i neuroni

con un meccanismo immuno-mediato. Il virus viene generalmente neutralizzato dal sistema immunitario dell'ospite, anche se è stata dimostrata la sua permanenza a livello del sistema nervoso.

Clinica

Il periodo di incubazione non è del tutto noto, ma si stima vari dai 3 ai 14 giorni. In circa l'80% dei casi l'infezione da WNV è asintomatica. Nella maggior parte del restante 20% delle persone infettate, la malattia si presenta con sintomi simil-influenzali, febbre, cefalea, facile affaticabilità, astenia, malessere generalizzato, dolori muscolari; in alcuni casi può dare un fugace rash cutaneo, linfadenopatia, sintomi gastrointestinali aspecifici. Generalmente, i sintomi dura-

no da 3 a 6 giorni. In alcuni casi i sintomi, e in particolare l'astenia e la difficoltà di concentrazione, possono protrarsi per un mese o più. In rari casi sono state descritte anche epatite, pancreatite, rabdmiolisi, orchite e manifestazioni oculari in particolare corioretinite.

Le forme più severe (meno dell'1% dei pazienti infettati) riguardano l'interessamento del sistema nervoso centrale. La forma neuroinvasiva si presenta come meningite, encefalite e paralisi flaccida. La paralisi è secondaria all'interessamento dei motoneuroni a livello del midollo spinale, e si manifesta come una paralisi acuta, asimmetrica, sovrapponibile a quella osservata nella poliomielite. La paralisi può essere anche a carico del diaframma o dei muscoli intercostali e causare insufficienza respiratoria grave. Frequentemente la forma neuroinvasiva si esprime come sindrome di Guillain-Barré.

La prognosi è buona per le forme lievi, anche se non di rado la sintomatologia può protrarsi per mesi o talvolta anni, con stanchezza, affaticabilità o cefalea. Le forme che si presentano con paralisi flaccida normalmente non guariscono, anche se in circa la metà dei casi si può osservare una parziale regressione dei sintomi. Circa il 9% delle forme neuroinvasive porta a morte del paziente.

WNV nei bambini

Le manifestazioni cliniche dell'infezione da WNV sono fortemente legate all'età dell'ospite. Tipicamente i casi più gravi e in particolare le forme neuroinvasive e con manifestazioni neurologiche si riscontrano in età adulta e negli anziani. Le forme con interessamento neurologico sono più rare nei bambini, così come le forme con coinvolgimento oculare, e le manifestazioni extra-neurologiche quale l'epatite acuta. Dal momento che il WNV non viene ricercato di routine nel liquido cefalorachidiano, in bambini che presentano forme di meningo- o di encefalite senza altre cause note, e in particolare durante un episodio epidemico noto della malattia, può essere opportuno ricercare il virus o gli anticorpi specifici nel liquor o nel sangue periferico.

Diagnosi

Gli esami di routine non sono in grado di dare indicazioni specifiche per l'infezione da WNV. Nelle forme neuroinvasive può essere presente un incremento delle IgM specifiche sia a livello periferico che nel liquido cefalorachidiano. Le IgM si riscontrano generalmente dopo 8 giorni dall'inizio dei sintomi sul sangue periferico, ma non è infrequente che gli anticorpi si positivizzino già dal primo giorno nel li-

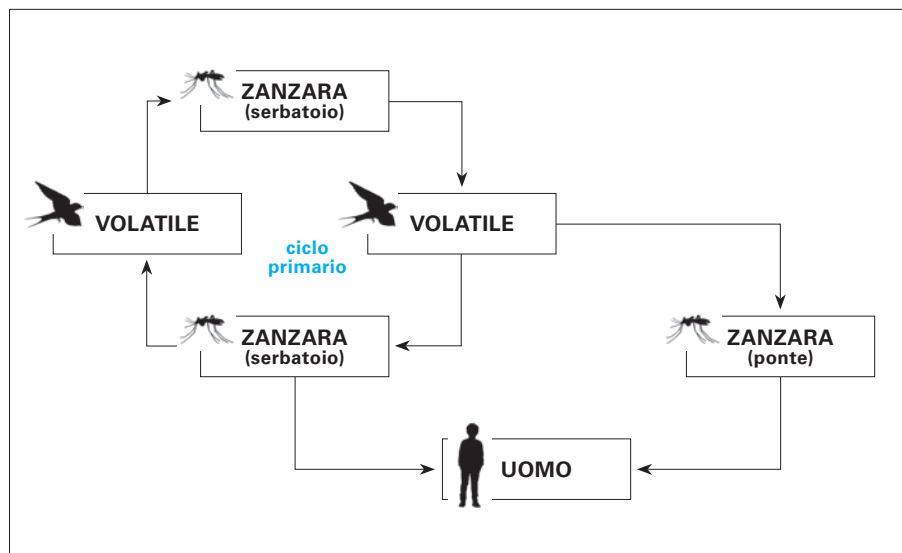


Figura 3. Il ciclo vitale del WNV.

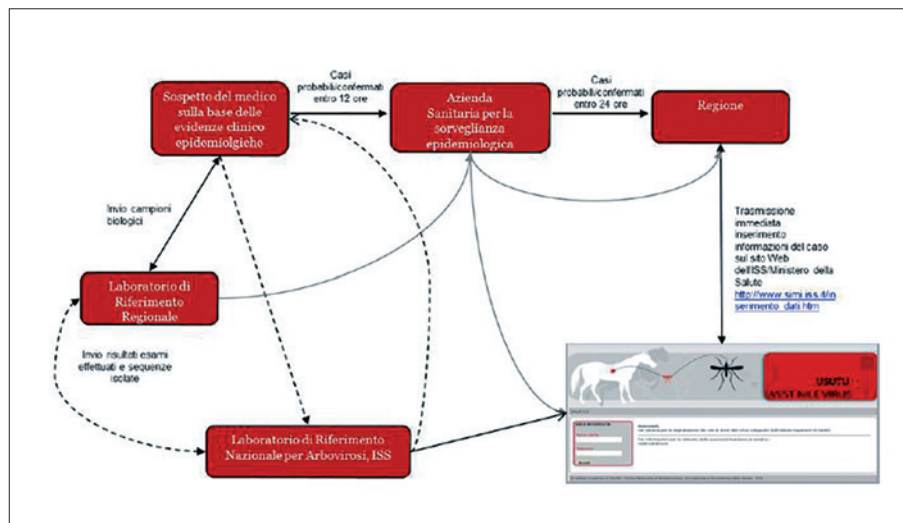


Figura 4. Schema di segnalazione del WNV in Italia.

quor. Nelle forme più impegnative, le IgM si mantengono positive nel siero fino a 12 mesi dopo l'esordio della malattia. La conferma della diagnosi è data dall'aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale in due campioni di siero prelevati a distanza di 2-3 settimane l'uno dall'altro. La ricerca diretta del virus tramite metodiche di biologia molecolare su campioni di liquor o di tessuti biotici rimane il gold standard per la diagnosi di infezione da WNV. La risonanza magnetica dell'encefalo può dare informazioni aggiuntive, mostrando alterazioni del segnale a livello del talamo, dei nuclei della base e del midollo allungato nelle forme che si manifestano con encefalite, o a livello dei corni anteriori del midollo spinale nelle forme con paralisi flaccida.

Terapia, sorveglianza e prevenzione

Non esiste una terapia specifica per l'infezione da WNV e il trattamento è esclusi-

sivamente di supporto: antidolorifici per ridurre l'entità della cefalea o dei dolori generalizzati, e antiemetici e idratazione parenterale per il vomito o nelle forme con componente gastrointestinale. Le immunoglobuline endovena e la plasmaferesi possono essere utili nelle forme con sindrome di Guillain-Barré, ma sono da evitare in quelle con paralisi flaccida. Al momento non esiste un vaccino capace di offrire una copertura efficace per il WNV, anche se sono stati tentati diversi approcci sperimentali. La prevenzione delle infezioni si basa sulla profilassi comportamentale, nel tentativo di ridurre l'esposizione ai vettori infetti, e sui provvedimenti di sanità pubblica atti a intervenire sul ciclo vitale del virus, limitandone la circolazione per quanto possibile nell'ambiente.

In Italia la segnalazione di caso sospetto o confermato deve essere inviata entro 12-24 ore ai rispettivi dipartimenti di

sorveglianza epidemiologica delle aziende sanitarie di riferimento, come riportato dallo schema in **Figura 4**, tratto dal piano nazionale di sorveglianza e risposta al WNV.

✉ info@fabiocapello.net

European Centre for Disease Prevention and Control. West Nile fever – Annual Epidemiological Report for 2015. Pubblicato online il 6 dicembre 2017.

Hayes EB, Komar N, Nasci RS, et al. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1167-73.

Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, et al. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11:174-9.

Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza integrata del West Nile e Usutu virus. Bollettino N. 18 del 15 novembre 2018.

Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Piano nazionale integrato di sorveglianza e risposta ai virus West Nile e Usutu, 2018.

Petersen LR, Marfin AA. West Nile Virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* 2002;137(3):173-9.

Petersen LR, Roehrig JT. West Nile virus: a reemerging global pathogen. *Emerg Infect Dis* 2001;7: 611-4.

Rappole JH, Derrickson SR, Hubálek Z. Migratory birds and spread of West Nile virus in the western hemisphere. *Emerg Infect Dis* 2000;6:319-28.

Yamshchikov V, Manuvakhova M, Rodriguez E, Hébert C. Development of a human live attenuated West Nile infectious DNA vaccine: Identification of a minimal mutation set conferring the attenuation level acceptable for a human vaccine. *Virology* 2017;500:122-9.

Yim R, Posfay-Barbe KM, Nolt D, et al. Spectrum of clinical manifestations of West Nile virus infection in children. *Pediatrics* 2004;114:1673-5.