

## Febbri emorragiche causate da *Arenavirus*

**G**li *Arenavirus* causano infezioni croniche di roditori indigeni dell'Europa, dell'Africa e dell'America e sono forse presenti anche negli altri continenti. Ogni *Arenavirus* è associato con un ospite roditore specifico nel quale il virus causa un'infezione cronica asintomatica che assicura la persistenza del virus in natura. L'uomo è un ospite accidentale e si infetta solo quando viene in contatto con i secreti o le deiezioni dei roditori infetti. La via di trasmissione di questi virus è l'aerosol. La diffusione del virus e le circostanze dell'esposizione umana sono determinate dall'ospite serbatoio. Le infezioni umane da *Arenavirus* sono frequenti e in alcuni casi molto gravi.

Gli *Arenavirus* sono virus a RNA a singolo filamento, costituito da due segmenti, L e S, ambedue con polarità ambisenso. Le proteine strutturali sono due glicoproteine, GP1 e GP2, derivanti dal clivaggio di un'unica macromolecola, GPC, e la nucleoproteina N.

Alla famiglia *Arenavirus* appartengono almeno sei diversi virus patogeni per l'uomo (Tabella). Gli *Arenavirus* sono separati in due gruppi, gli *Arenavirus* del Vecchio Mondo (Lassa, linfocorionemeningite - LCM) e virus del Nuovo Mondo (Junin, Machupo, Guanarito, Sabià). Il virus della LCM è stato il primo virus di questa famiglia a essere isolato, nel 1933. Nell'uomo causa una meningite associata con pleiocitosi linfocitaria del *liquor* ed è causa di infezioni persistenti in colonie di roditori; la sua diffusione è a livello mondiale.

### FEBBRE DI LASSA

Nel 1969 un *Arenavirus* patogeno per l'uomo, il Lassa, fu isolato in Africa. Il virus Lassa, che provoca una malattia letale, altamente trasmissibile da uomo a uomo, è molto diffuso in Africa orientale ed è associato a roditori del genere *Mastomys* che vivono in stretta associazione con le residenze umane. La diffusione da uomo a uomo ha provocato alcuni episodi di infezione nosocomiale. Le manifestazioni cliniche precoci sono aspecifiche e includono febbre, malessere, mal di gola, mal di testa, e dolori alla schiena e all'addome. Le manifestazioni più tardive includono arrossamento congiuntivale, edema della faccia e del collo, esantema maculopapulare (evidente in particolare nei pazienti di razza bianca), sintomi respiratori e gastrointestinali, manifestazioni neurologiche, effusione pleurica e pericardica, sanguinamento delle mucose e shock. La sordità è una complicazione importante.

Il tasso di mortalità dei pazienti ospedalizzati e non trattati è di circa il 15%. Il trattamento per via endovenosa con la ribavirina è efficace, ma deve essere iniziato precocemente.

### FEBBRI EMORRAGICHE SUDAMERICANE

Nel 1950 in Argentina, nella ricca zona agricola delle pampas umide, comparve una malattia ap-

parentemente nuova, la febbre emorragica argentina, il cui agente eziologico è il virus Junin, un virus fino ad allora sconosciuto e che mostrava correlazioni solo con un virus assolutamente innocuo per l'uomo, il virus Tacaribe, isolato da pipistrelli a Trinidad. La malattia fu rapidamente associata a un roditore con funzione di ospite serbatoio. La sua diffusione è andata rapidamente crescendo e costituisce un problema sanitario emergente delle principali aree agricole dell'Argentina. È stato allestito un vaccino sperimentale, ma non è ancora utilizzato su larga scala.

Alcuni anni dopo l'isolamento del virus Junin, un'altra malattia divenne epidemica in alcune remote aree della Bolivia, dove era chiamata "tifo nero". La descrizione clinica di questa malattia mostra notevoli somiglianze con la febbre emorragica argentina. Il virus Machupo, correlato al virus Junin, fu isolato e associato a un roditore. La diffusione della febbre emorragica boliviana è decisamente inferiore a quella della febbre emorragica argentina; infatti ne sono segnalati solo casi sporadici.

Numerosi altri *Arenavirus* sono stati isolati nel Nuovo Mondo a seguito delle indagini eseguite per lo studio dei virus Junin e Machupo, ma per la maggior parte non sono patogeni per l'uomo. Solo recentemente due virus, Guanarito (isola-

Le infezioni umane da *Arenavirus* sono frequenti e talvolta molto gravi

Loredana Nicoletti, Maria Grazia Ciufolini e Paola Verani

Laboratorio di Virologia, ISS

**Tabella** - *Arenavirus* associati a malattia nell'uomo

Malattia	Virus	Origine	Anno del 1° isolamento	Distribuzione
Coriomeningite linfocitaria	LCM		1933	Mondiale
Febbre di Lassa	Lassa	Nigeria	1969	Africa Ovest
Febbre emorragica argentina	Junin	Argentina	1957	Sud America
Febbre emorragica boliviana	Machupo	Bolivia	1962	Sud America
Febbre emorragica venezuelana	Guanarito	Venezuela	1989	Sud America
Non ancora nominata	Sabià	Brasile	1990	Sud America

to durante un'epidemia in Venezuela) e Sabià (isolato da un caso singolo in Brasile), sono stati associati a una malattia che, clinicamente, assomiglia alla febbre emorragica argentina e boliviana.

Il quadro clinico meglio descritto è quello della febbre emorragica argentina che include un periodo di incubazione di 1-2 settimane, seguito da febbre, malessere, mialgia, vertigini, mal di testa, manifestazioni gastrointestinali, sudorazione del volto e del tronco, ed effusione congiuntivale. Sono comuni sintomi neurologici che includono tremori, disorientamento, atassia e iporeflessia. Trombocitopenia, leucopenia e proteinuria sono presenti nella malattia conclamata. Le manifestazioni emorragiche includono petecchie, sanguinamento delle gengive ed emorragia mucosale. Ipotensione e shock sono presenti nei casi più gravi. Sono stati utilizzati con successo trattamenti con plasma immune e con ribavirina per via endovenosa.

### SAGGI DIAGNOSTICI

Al momento del ricovero in ospedale i pazienti contagiati dal virus Lassa sono normalmente viremici, ma possono non avere ancora

livelli rilevabili di anticorpi anti Lassa. La diagnosi precoce deve quindi essere effettuata o con il rilevamento del virus mediante coltura o con l'identificazione dell'antigene o con RT-PCR. Il virus può essere facilmente isolato dal sangue o dal siero

in colture cellulari, ma il saggio richiede alcuni giorni e deve essere effettuato in livelli di contenimento di tipo BSL-4. Buoni risultati in tempi rapidi sono ottenuti mediante RT-PCR sul sangue, siero o plasma. Virtualmente tutti i pazienti hanno RNA rilevabile nel sangue al terzo giorno dal ricovero. L'esame colturale dovrebbe essere sempre eseguito, quando possibile, soprattutto per quei casi che occorrono al di fuori delle aree endemiche. I saggi per il rilevamento dell'antigene sono meno sensibili di quelli di RT-PCR.

La determinazione degli anticorpi anti Lassa è importante ma non può essere eseguita nei primi giorni di malattia. Sono stati utilizzati saggi di immunofluorescenza e saggi enzimatici per IgG e IgM. Anticorpi di classe IgM specifici sono rilevabili nella seconda settimana di malattia.

I principi di diagnosi delle febbri emorragiche sudamericane sono in massima parte simili a quelli del Las-

sa, anche se la viremia è di grado meno elevato. La coltivazione dei leucociti può aumentare la sensibilità rispetto alla coltura del sangue intero.

### CARATTERIZZAZIONE MEDIANTE RT-PCR/RFLP (RESTRICTION FRAGMENT LENGTH POLYMORPHISM)

I saggi diagnostici che comportano l'isolamento virale o la manipolazione di virus vivo (ad esempio, la neutralizzazione) devono essere effettuati in laboratori con un livello di sicurezza BSL-4. È tuttavia possibile effettuare una diagnosi anche in assenza di tali strutture, utilizzando dei saggi di RT-PCR, con i quali è possibile individuare l'acido nucleico virale. Infatti, tutti i membri del genere *Arenavirus* hanno una sequenza conservata all'estremità 3' del segmento S e altre sequenze conservate distribuite lungo il segmento S. È possibile quindi costruire dei *primer* generici che siano in grado di amplificare l'RNA di tutti gli *Arenavirus* finora noti; in alcuni casi, utilizzando questi *primer* è stato anche possibile identificare degli *Arenavirus* che sono risultati essere completamente nuovi. La caratterizzazione dell'RNA amplificato avviene mediante l'uso di enzimi di restrizione che generano pattern specifici per ogni virus. È così possibile limitare la manipolazione del materiale potenzialmente infetto alla sola estrazione dell'RNA ed effettuare il saggio utilizzando come controllo l'RNA di virus meno pericolosi per l'uomo (Tacaribe, LCM).

Il Laboratorio di Virologia dell'Istituto Superiore di Sanità ha messo a punto un protocollo diagnostico sulla base di un lavoro del 1997 (1), attraverso il quale è possibile diagnosticare la presenza di *Arenavirus* mediante una reazione di RT-PCR sull'RNA totale di cellule infette con i virus Tacaribe e LCM (ceppo Armstrong).

### Riferimenti bibliografici

- 1 Lozano ME, Posik DM, Abbarino CG. *Virus Res* 1997; 49(1): 79-89.

**Il primo *Arenavirus* patogeno per l'uomo è stato isolato nel 1933**