

2 Epidemiologia e scenari globali

Di solito le infezioni emergenti non sono causate da virus “nuovi” (...) Spesso si tratta di virus che infettano animali e hanno un’evoluzione parallela al loro ospite, fino a divenire praticamente innocui. I problemi sorgono quando per qualche motivo attraversano la barriera di specie (...) Nella maggior parte dei casi all’origine del fenomeno è l’intrusione dell’uomo in un ambiente naturale.

Dorothy Crawford

2.1 Un approccio ecoepidemiologico

L’epidemiologia è lo studio dinamico dello stato di salute delle popolazioni. Naturalmente, la complessità delle malattie e dei fenomeni di diversa natura a esse correlati (biologici, ecologici, antropologici eccetera) richiede un approccio che può essere solo multidisciplinare. Per i medici e i veterinari, lo studio della diffusione e della frequenza delle malattie nelle popolazioni umane e animali rappresenta uno strumento essenziale, sia per la prevenzione e il controllo, sia per la diagnosi e la cura.

L’epidemiologia veterinaria moderna si basa sul presupposto che nelle varie popolazioni le malattie possano avere fattori determinanti multipli, mutuando dall’ecologia medica l’approccio globale e dettagliato all’ambito nel quale si va a ricercare o descrivere una data situazione patologica. A tale scopo occorre considerare l’influenza dell’ambiente e delle sue modificazioni sulle condizioni e sulle patologie di specifici gruppi, più che su quelle dei singoli, utilizzando anche principi e schemi biologici propri dell’ecologia. La necessità di adottare un tale punto di vista – che può essere definito *ecoepidemiologico* – nei confronti delle malattie appare evidente se si considera che molti meccanismi di diffusione delle patologie derivano proprio da mutamenti nei rapporti tra gli organismi e l’ambiente e tra le diverse popolazioni di organismi. Tale approccio è a maggior ragione essenziale nello studio delle zoonosi che, per definizione, interessano specie animali diverse con interrelazioni assai complesse.

Tra i fenomeni che negli ultimi anni sono stati oggetto di crescente attenzione da parte degli epidemiologi, vi è l’emergere di nuove patologie ovvero il riemergere di patologie da tempo ritenute scomparse (o in via di sparizione) in una determinata area geografica.

In un rapporto pubblicato agli inizi degli anni novanta, l’Institute of Medicine statunitense, ha definito le infezioni emergenti come “infezioni nuove, riemergenti o resistenti ai farmaci la cui incidenza nell’uomo è aumentata negli ultimi due decenni e minaccia di crescere ulteriormente nel prossimo futuro” (IOM, 1992). La maggior parte di queste patologie è provocata da agenti zoonotici.

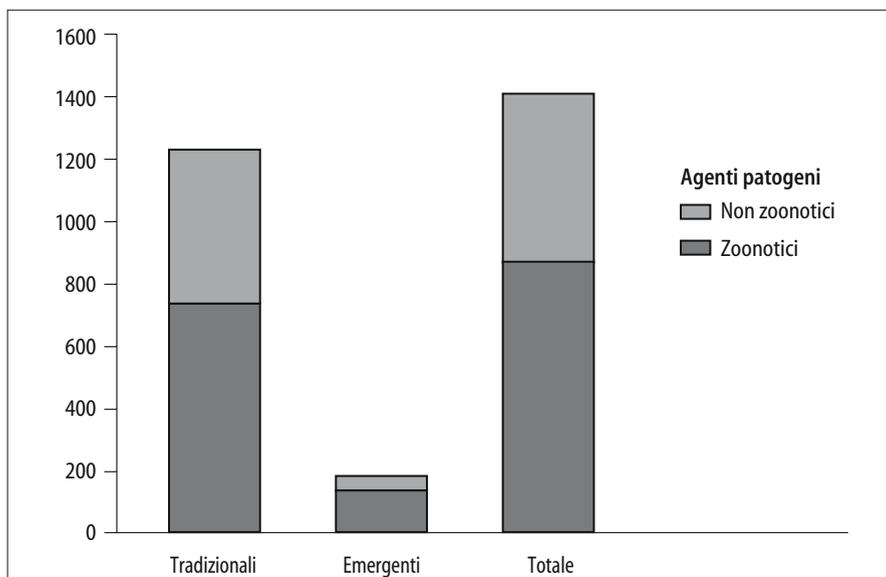


Figura 2.1 Agenti patogeni emergenti e agenti zoonotici.

Fonte: Taylor et al, 2001

Secondo dati del WHO e del CDC, negli ultimi trent'anni sono stati identificati oltre 50 nuovi agenti patogeni, il 60% dei quali ha origine zoonotica.

Nel 2001 un gruppo di ricercatori del Centre for Tropical Veterinary Medicine dell'Università di Edimburgo ha realizzato un importante lavoro di classificazione degli agenti patogeni per l'uomo, in base a vari parametri (vedi figura 2.1).

Dei 1415 organismi patogeni censiti:

- 868 sono stati classificati tra gli agenti zoonotici (61,3 %);
- 175 sono stati classificati come emergenti (12,4%, soprattutto virus e protozoi), tra questi, ben 132 (oltre tre quarti) sono risultati zoonotici.

Tradizionali, emergenti e riemergenti

Sulla base della loro caratterizzazione e frequenza, le zoonosi possono essere distinte in:

- **tradizionali:** zoonosi ben conosciute nei diversi aspetti eziologici, epidemiologici e clinici (per esempio brucellosi e rabbia);
- **emergenti:** zoonosi causate da agenti patogeni nuovi, o dei quali solo recentemente si è identificato il potenziale zoonotico, che trovano associazioni stabili o nuove associazioni in grado di favorirne le dinamiche epidemiologiche (per esempio, criptosporidiosi, West Nile disease e malattie da agenti non convenzionali);
- **riemergenti:** zoonosi già conosciute e considerate da tempo scomparse o in via di sparizione in un determinato territorio, che si ripresentano o la cui incidenza cresce nuovamente in modo significativo (per esempio, tubercolosi, borreliosi, leptospirosi).

2.2 La (ri)comparsa delle zoonosi

L'illusione della fine delle malattie infettive

Soprattutto a partire dal secondo dopoguerra, nei paesi sviluppati in cui si pratica l'allevamento del bestiame, sono state attuate grandi campagne di profilassi delle malattie sia con vaccinazioni sistematiche sia con l'eliminazione progressiva dei soggetti risultati positivi ai test diagnostici di massa.

Il successo di tale strategia, se da un lato ha consentito nel breve termine la scomparsa delle grandi panzoozie un tempo frequenti nel bestiame (come tubercolosi e peste bovina, morva, malattia di Newcastle, afta epizootica), dall'altro ha determinato un'ingannevole quanto diffusa sensazione di sicurezza. Si è così dimenticato che le condizioni sanitarie delle popolazioni sono il risultato di un equilibrio instabile, di cui i sistemi di sorveglianza e profilassi rappresentano solo una componente. Gli agenti patogeni sono, infatti, in perenne evoluzione, si spostano attraverso le popolazioni (veicolati dagli animali, dai loro prodotti, dai mangimi e da vari vettori) e interagiscono con il fondo genetico. Le condizioni ambientali, le alterazioni degli ecosistemi naturali e artificiali (allevamento, agricoltura), l'interazione con la fauna selvatica costituiscono altrettanti potenziali fattori favorevoli all'emergere nel bestiame di nuove o rinnovate infezioni, anche zoonotiche.

Esemplare, a questo proposito, è la quantità di nuove malattie che, negli ultimi decenni, hanno colpito gli allevamenti avicoli, a cominciare dalle patologie dovute alle varianti di agenti virali già noti o recentemente comparsi (*Influenzavirus A* ceppi H5 e H7, *Atadenovirus* DAdV-1, *Aviadenovirus* FAdV, *Siadenovirus* TAdV-A, calici-likevirus FCVV, *Circovirus* ChAV, *Coronavirus* IBV, *Turkey coronavirus*, herpesvirus GaHV-1e GaHV-2 sierotipo 1, birnavirus IBDV, virus della malattia di Newcastle, paramyxovirus aviari eccetera).

Il diffuso ottimismo, che caratterizzava il mondo occidentale negli anni cinquanta e sessanta, ha influenzato a lungo anche l'atteggiamento mentale della medicina nei confronti delle crisi sanitarie dovute ad agenti infettivi: in molti prospettavano un futuro esente da malattie infettive contagiose. Si sopravvalutava l'efficacia degli antibiotici e degli insetticidi e non si conosceva ancora la portata dei fenomeni di resistenza.

Agli inizi degli anni sessanta, il biologo australiano Frank MacFarlane Burnet in *Natural history of infectious disease* scriveva: "...è lecito dire che la metà del ventesimo secolo si possa considerare come la fine di una delle più importanti rivoluzioni sociali della storia, l'eliminazione virtuale delle malattie infettive come fattore di rilievo nella vita sociale". Ancora nel 1969, William H. Stewart, Surgeon General degli Stati Uniti, dichiarava davanti al Congresso: "...è ora di considerare chiuso il libro delle malattie infettive e di dedicare maggiore attenzione alle affezioni croniche come cancro e cardiopatie".

In realtà già negli anni settanta queste affermazioni venivano smentite dall'emergere in tutto il mondo di nuove patologie: dalla malattia di Lyme, identifi-

cata negli Stati Uniti, alla febbre emorragica Ebola, riconosciuta per la prima volta in Africa centrale. Alla fine degli anni ottanta era ormai diventato evidente che l'assoluta fiducia nella capacità di farmaci e vaccini di debellare le malattie infettive aveva basi poco solide.

I determinanti delle zoonosi emergenti

Negli ultimi decenni, molti agenti patogeni zoonotici hanno cominciato a diffondersi rapidamente, lasciando – per ragioni diverse e spesso non facilmente e immediatamente individuabili – le tradizionali nicchie ecologiche in cui parevano confinati. Gli studi condotti su questo fenomeno hanno tuttavia individuato alcuni fattori, non sempre correlati tra loro, che possono influire sulle dinamiche delle malattie zoonotiche.

Nel 1992 un rapporto dell'Institute of Medicine (IOM) statunitense identificava alcuni dei fattori biologici, ambientali e umani che favoriscono l'emergere o il riemergere delle malattie infettive. Negli anni successivi l'argomento è stato approfondito in numerose pubblicazioni: nel rapporto presentato in occasione dell'incontro sulle zoonosi emergenti organizzato congiuntamente dal WHO, dalla FAO e dall'OIE nel 2004, è contenuta un'attenta analisi dei fattori, in gran parte legati all'attività umana, che contribuiscono all'emergere delle patologie zoonotiche.

I principali fattori determinanti individuati – in parte interdipendenti – possono essere ricondotti a tre grandi categorie.

Fattori relativi agli agenti patogeni e agli ospiti

- capacità di adattamento (plasticità) e variabilità dei microrganismi (nuovi ceppi, "salti di specie");
- aumento delle resistenze agli antibiotici e agli antelmintici in numerosi agenti patogeni;
- maggiore suscettibilità alle infezioni da parte dell'uomo (invecchiamento, diffusione di immunodeficienze) e degli animali d'allevamento.

Fattori ambientali

- mutamento delle condizioni climatiche, con creazione di nuovi habitat per i vettori di infezioni zoonotiche;
- alterazioni e trasformazioni degli ecosistemi naturali;
- disastri naturali, come uragani e inondazioni, che modificano gli ambienti e la vegetazione climax.

Fattori socioeconomici

- globalizzazione dell'economia, con scomparsa delle barriere doganali e liberalizzazione del commercio di animali e prodotti di origine animale;
- cambiamenti demografici (in particolare crescita vertiginosa della popolazione e urbanizzazione) e delle abitudini;
- sviluppo economico e mutamenti nei modelli di utilizzo del territorio (crescente ricorso a colture intensive e a monoculture);

- progresso tecnologico e cambiamenti nelle tecnologie industriali (soprattutto nelle filiere alimentari);
- aumento delle situazioni di prossimità con animali (in particolare, allevamenti di grosse dimensioni);
- enorme incremento del volume e della velocità dei viaggi e degli scambi commerciali (in particolare a lunga distanza), che coinvolgono persone, animali, derrate e altri beni;
- flussi migratori di persone, con possibile introduzione di nuovi patogeni e di nuove abitudini alimentari (come consumo di pesce crudo e alimenti esotici);
- guerre e conflitti interni, che riducono gli investimenti in sanità pubblica e bloccano i piani di profilassi nel bestiame;
- povertà e disegualianze sociali;
- inadeguatezza dei sistemi di salute pubblica, sia a livello locale e nazionale, sia a livello globale;
- incremento del turismo internazionale (e, con esso, dello spostamento di animali da compagnia, spesso esotici).

È importante aver sempre presente che la base biologica fondamentale dell'emergere di nuovi patogeni tra i microrganismi è rappresentata dai meccanismi di mutazione e scambio genetico e dalla selezione: questo processo è particolarmente rapido nei virus, in particolare in quelli a RNA (come il coronavirus responsabile della SARS e gli orthomyxovirus delle influenze).

Ma, a eccezione della capacità di adattamento e della variabilità dei microrganismi, la maggior parte dei fattori biologici e ambientali sopra elencati – dall'antibioticoresistenza ai profondi mutamenti degli ecosistemi naturali – è riconducibile all'attività umana. Altrettanto vale, presumibilmente, per i mutamenti climatici in atto e per una quota non trascurabile dei disastri "naturali".

L'enfasi sui fattori geografici e ambientali è giustificata dall'enorme influenza che questi hanno sulla stagionalità e sui cicli di molte patologie zoonotiche (soprattutto in relazione ai vettori e agli animali ospite).

I mutamenti climatici sono strettamente correlati alla comparsa di zoonosi in nuove aree geografiche, giacché condizionano la distribuzione e il numero dei vettori e degli ospiti, la migrazione di uccelli e altre specie selvatiche, come pure la possibilità di sopravvivenza degli agenti patogeni al di fuori degli organismi ospite. In particolare, sembra riconducibile all'aumento delle temperature l'estensione delle aree interessate da patologie un tempo circoscritte, per esempio la diffusione geografica di alcuni arbovirus (come quello che causa la West Nile disease).

Buona parte delle conseguenze previste dei mutamenti climatici (aumento delle temperature atmosferiche, incremento dei processi di desertificazione e deforestazione, innalzamento del livello del mare e fenomeni estremi nei cicli idrogeologici) sono destinate ad aggravare ulteriormente le condizioni sociosanitarie e ambientali dei paesi in via di sviluppo, amplificando alcuni fenomeni già in atto (in particolare i movimenti migratori e i conflitti).

Tra i fattori economici, di particolare interesse appare il ruolo svolto dall'aumento del reddito, soprattutto nei paesi in cui questo è passato da un livello medio-basso a uno più elevato. Il maggiore potere d'acquisto comporta, infatti, un aumento della domanda di prodotti alimentari di origine animale, che favorisce l'incremento della popolazione di bestiame d'allevamento, spesso in prossimità dell'abitato, senza parallelo adeguamento delle misure di controllo e prevenzione.

D'altra parte, l'incremento demografico, l'espansione delle aree abitate e la sottrazione di territorio agli habitat naturali mettono spesso l'uomo e gli animali allevati a contatto più o meno fortuito con la fauna selvatica che rappresenta un serbatoio di agenti patogeni potenzialmente zoonotici, in particolare di natura virale. Tra i numerosi esempi, si possono ricordare: la gravissima sindrome polmonare (HPS, *Hantavirus pulmonary syndrome*) comparsa negli anni novanta nel continente americano a causa di un hantavirus dei roditori; le encefaliti spesso mortali che si registrano nel Sudest asiatico, provocate dai paramyxovirus *Nipah virus* e *Hendra virus*, trasmessi da alcune specie di pipistrelli ai maiali, e da questi all'uomo.

L'adozione di tecniche d'allevamento intensivo di tipo industriale, l'uso inappropriato di antibiotici e la concentrazione della produzione di mangimi hanno reso il bestiame particolarmente vulnerabile alle malattie, in primo luogo alle zoonosi, come è stato inequivocabilmente dimostrato dall'epizoozia di BSE.

L'incremento e la liberalizzazione degli scambi commerciali di animali e prodotti di origine animale ha contribuito alla rapida globalizzazione di microrganismi e patologie: per esempio, la variante enteroemorragica di *Escherichia coli*, che fino alla metà degli anni novanta era confinata nel Nord America, è oggi presente in tutto il mondo.

Come si è constatato in occasione della diffusione dell'epidemia di SARS dalla Cina al Canada nel corso del 2003, l'enorme aumento dei viaggi a lunga distanza e ad alta velocità comporta un costante rischio di propagazione delle infezioni. Per dare un'idea della portata assunta da questo problema nell'arco di pochi decenni, basta ricordare che dal 1950 al 2000 i passeggeri dei voli internazionali sono passati da 200 milioni a circa 1 miliardo e mezzo, e che 24 ore sono oggi sufficienti per raggiungere qualsiasi località dotata di un aeroporto internazionale. Vale la pena di sottolineare che il medesimo discorso vale anche per i voli "interni" (per i quali la sorveglianza sanitaria è generalmente assente), specie nei paesi di maggiori dimensioni, come Cina, India, Stati Uniti o Brasile.

Tutti questi fattori hanno sicuramente contribuito, anche in modo sinergico, alla (ri)comparsa in Europa occidentale e in Italia di zoonosi che pochi decenni or sono erano pressoché sconosciute. Patologie come la leishmaniosi o la febbre bottonosa – che fino a non molto tempo fa erano diffuse al massimo nell'area sudorientale del Mediterraneo – cominciano a presentare endemismi in territori come la Lombardia e il Piemonte.

Le tendenze delineate portano a prevedere un'evoluzione degli scenari ecoepidemiologici caratterizzata, almeno a lungo termine, da due elementi principali:

- un livello sostanzialmente uniforme di immunità e di suscettibilità alle malattie infettive;
- lo sviluppo di nuove strategie di attacco e di sopravvivenza da parte dei relativi agenti eziologici.

Anche se molte generazioni ci separano da questo quadro, è necessario prendere atto del fatto che siamo già entrati in una nuova epoca: la globalizzazione degli scambi e dei contatti di uomini, animali e merci sta determinando la cosiddetta globalizzazione dei microbi.

2.3 Il ritorno delle epidemie nei paesi sviluppati

La maggior parte delle patologie emergenti e riemergenti, ivi comprese le zoonosi, si manifesta in forma sia endemica sia epidemica innanzi tutto nei paesi in via di sviluppo, specie nei più poveri (in particolare Africa centrale e meridionale, Sudest asiatico e parte del Medio Oriente). Tuttavia, poiché in queste regioni le nuove patologie si affiancano a quelle storiche, che già mietevano milioni di vittime ogni anno, non sarebbe stata assegnata loro una particolare importanza se non avessero dimostrato di minacciare anche i paesi più sviluppati.

La consapevolezza dell'importanza delle zoonosi, come delle altre malattie infettive emergenti, è stata dunque probabilmente favorita dalla più "equa" distribuzione geografica di queste patologie, che sembrano non tenere conto del grado di sviluppo dei diversi paesi.

Tra la fine del XX e l'inizio del XXI secolo, infatti, si è manifestata anche nei paesi sviluppati una serie impressionante di epizootie con elevato potenziale zoonotico. Ci limiteremo a ricordarne alcune.

Nel 1999 è stata identificata nel *West Nile virus* la causa di un'epidemia virale divenuta successivamente endemica in tutto il Nord America, dal Canada al Messico. Solo nel biennio 2003-2004 sono stati confermati negli Stati Uniti oltre 12.000 casi di infezioni umane, con 362 morti; l'incidenza sulle specie animali è stata

Sviluppo storico ed ecologia delle malattie

Un gruppo di ricercatori statunitensi ha tentato di inquadrare l'attuale comparsa di malattie infettive emergenti o riemergenti in un processo storico evolutivo strettamente dipendente dalle trasformazioni della società umana.

Il loro modello ipotizza una sequenza di transizioni epidemiologiche. La prima, in corrispondenza della Rivoluzione neolitica, è stata contrassegnata da un brusco incremento di malattie infettive, connesso allo sviluppo dell'agricoltura e dei centri urbani. La seconda transizione è stata caratterizzata dal passaggio dall'epoca delle infezioni a quella delle malattie croniche associate all'industrializzazione.

La recente ricomparsa di malattie infettive mortali segnerebbe una terza transizione epidemiologica, contrassegnata da patogeni emergenti, riemergenti e resistenti agli antibiotici in un contesto di accelerata globalizzazione dell'ecologia delle malattie umane.

molto più elevata (si stima che nel 2004 siano morti per questa forma di encefalite oltre 15 000 cavalli). Sulla base di analisi molecolari, si è ipotizzato che l'infezione sia giunta negli Stati Uniti attraverso una zanzara infetta a bordo di un aereo proveniente dal Medio Oriente.

Sebbene il virus responsabile dell'afta epizootica abbia un potenziale zoonotico trascurabile, vale la pena ricordare l'epizoozia di questa malattia (nota anche come *foot-and-mouth disease*) sviluppatasi nel Regno Unito e in parte della Francia e dei Paesi Bassi nel 2001. La vera e propria strage di bestiame, che si è resa necessaria per arginare il dilagare dell'infezione (sono stati abbattuti bovini, suini e ovini di circa 10 000 aziende agricole), ha fornito alle autorità, ma anche all'opinione pubblica, un'idea dell'impatto economico e sociale connesso alla gestione di questo genere di emergenze sanitarie.

Nel 2003 ben tre nuove patologie di origine zoonotica hanno colpito i paesi sviluppati: la SARS, il monkeypox e una variante dell'influenza aviaria H7N7.

La prima, dopo essersi manifestata in varie aree della Cina già nel 2002, è giunta l'anno successivo nel Nord America attraverso viaggiatori infetti: il focolaio sviluppatosi in Canada ha provocato oltre 40 vittime. In Cina i morti sono stati ufficialmente circa un migliaio, ma probabilmente questo dato è molto sottostimato. I serbatoi naturali più probabili del coronavirus sono stati identificati in vari mammiferi destinati, in Cina, all'alimentazione umana; ma recenti studi hanno ipotizzato un ruolo importante di alcune specie di pipistrello.

Quasi contemporaneamente, si è sviluppato negli Stati Uniti un focolaio di monkeypox, una forma minore di vaiolo riconducibile a un orthopoxvirus in precedenza presente solo in Africa. La malattia, che ha colpito oltre 70 persone, è giunta attraverso un'importazione di mammiferi esotici dal Ghana al Texas; il virus si è dimostrato capace di infettare vari roditori, tra i quali alcuni cani delle praterie che hanno diffuso la patologia.

Nello stesso anno una devastante epizoozia di influenza aviaria determinata dal ceppo H7N7 si è diffusa in Europa a partire dall'Olanda: in meno di tre mesi sono state contagiate più di 250 aziende ed è stato necessario abbattere oltre 33 milioni di volatili tra Olanda, Belgio e Germania. Si stima che tra 1000 e 2000 persone siano state infettate, anche in seguito a trasmissione interumana; un veterinario è morto.

Un bilancio assai realistico, per quanto provvisorio, di questi eventi è stato tracciato già nel settembre 2004 dall'allora Commissario europeo per la salute David Byrne: "Negli scorsi due anni siamo stati testimoni della morte di milioni di animali in Europa. Siamo preparati alla morte di 10 o 20 milioni di nostri concittadini in seguito alla mutazione di un virus zoonotico che non siamo in grado di controllare? Non voglio sembrare un profeta di sciagure, ma sono obbligato a suonare l'allarme". Alla luce di queste considerazioni, Byrne ha sostenuto l'urgenza di predisporre un forte piano internazionale adeguato alla gravità del rischio di pandemia, sottolineando la necessità di una stretta interazione tra i sistemi di sorveglianza sanitaria umana e animale.

E proprio nel periodo in cui Byrne esprimeva queste preoccupazioni, stava iniziando a manifestarsi l'epizoozia della variante H₅N₁ dell'influenza aviaria, che si è progressivamente estesa dal Sudest asiatico verso il Medio Oriente e l'Africa, per affacciarsi infine nell'Europa orientale e occidentale. Allo stato attuale, il virus colpisce soprattutto l'avifauna, ma ha provocato anche diverse vittime umane, in particolare nei paesi in via di sviluppo, tra persone che vivevano a stretto contatto con pollame infetto. Il temuto "salto di specie" – cioè l'insorgere nel virus di mutazioni che ne consentono la trasmissione interumana – non si è (per ora?) verificato.

Sebbene la minaccia potenziale dell'influenza aviaria non si sia materializzata, la sua gestione, soprattutto in Italia (ma, in qualche misura anche a livello europeo), ha fornito ugualmente materia per riflessioni di qualche interesse. Mentre l'informazione al personale medico e veterinario è stata nel complesso soddisfacente (e in larga misura accessibile anche via internet), ancora una volta il punto critico è stato rappresentato dall'informazione al pubblico. La comunicazione istituzionale diretta ai cittadini è stata carente, tardiva e talvolta perfino fuorviante (per esempio, in materia di vaccini e di eventuali terapie); per quanto riguarda i media, lo "stato d'allerta" si è nutrito essenzialmente di titoli a effetto e informazioni parziali (si pensi al caso del gatto infettato dal virus sull'isola di Ruegen nel Baltico). Se una "non-epidemia" è stata in grado di mettere in crisi un intero settore della zootecnia, di esaurire le scorte di vaccino antinfluenzale (per effetto di somministrazioni superflue o inappropriate), di provocare l'incetta insensata di farmaci antivirali (peraltro di discussa efficacia nei confronti del ceppo in questione), e perfino di determinare una strage di canarini in gabbia, sembra ragionevole domandarsi quanto siamo attrezzati per affrontare una vera emergenza sanitaria.