



ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE
DELLA LOMBARDIA E DELL'EMILIA ROMAGNA
"BRUNO UBERTINI"
ENTE SANITARIO DI DIRITTO PUBBLICO

VIRUS EBOLA NEGLI ANIMALI

Introduzione

La malattia da virus Ebola (EVD), precedentemente nota come febbre emorragica da virus Ebola, è una malattia degli esseri umani ed altri primati (scimmie, gorilla, scimpanzé) che presenta un tasso di mortalità elevato (>50%). Mentre i pipistrelli della frutta sono considerati gli ospiti naturali dell'infezione, il coinvolgimento di altre specie animali nel ciclo di trasmissione di Ebola virus non è chiaro.

L'epidemia in corso in Africa occidentale, la soppressione del cane venuto a contatto con una persona infetta in Spagna e la messa in quarantena del cane venuto a contatto con il paziente americano, hanno sollevato diverse domande relative alla eventualità di infezione e alla possibile comparsa di malattia conclamata nella popolazione animale. Se da una parte i tentativi di risposta che ne sono seguiti sono stati spesso incerti, dall'altra hanno inevitabilmente fornito importanti spunti di riflessione su aspetti di sicuro interesse veterinario.

Obiettivo di questa relazione è fornire informazioni utili per una migliore comprensione degli aspetti zoonotici e di quelli legati al ruolo degli animali domestici e selvatici nella epidemiologia dell'infezione da virus Ebola anche alla luce di una possibile introduzione del virus in aree ad alta densità animale.

Il virus

Il virus Ebola è stato identificato per la prima volta nel corso dell'epidemia del 1976 nei pressi del fiume Ebola nella Repubblica Democratica del Congo. Ebola è un virus ad RNA, appartenente alla famiglia Filoviridae, genere Filovirus. Le cinque specie virali note, che prendono il nome dalla regione in cui ciascun virus è stato originariamente identificato sono: Zaire Ebolavirus (EBOV), Sudan Ebolavirus (SUDV), Bundibugyo Ebolavirus (BDBV), Taï Forest Ebolavirus (TAFV) e Reston Ebolavirus (RESTV). I primi quattro sono patogeni per l'uomo e tra questi, EBOV, la specie tipo all'interno del genere, è stata responsabile del maggior numero di epidemie inclusa quella attuale in Africa Occidentale. RESTV invece, isolato per la prima volta a Reston, in Virginia (Usa) in macachi importati dalle Filippine, è responsabile di malattia nei primati, mentre nell'uomo l'infezione è asintomatica.

Osservate al Microscopio Elettronico le particelle virali dotate di envelope presentano la caratteristica morfologia ovvero una forma filamentosa di circa 800 nm di lunghezza ed 80 nm di diametro. Il genoma è costituito da un unico filamento di RNA a polarità negativa non segmentato con dimensioni di circa 19Kb. Ebolavirus è morfologicamente indistinguibile del virus della febbre emorragica di Marburg che induce sintomi simili, ma presenta caratteristiche antigeniche e genomiche differenti.

L'epidemia attuale

Le passate epidemie di malattia da virus Ebola (EVD) verificatesi fino 2013, hanno colpito soprattutto le aree della foresta pluviale dell'Africa centrale (Repubblica Democratica del Congo, Sudan, Gabon e Uganda) ad eccezione di un limitato focolaio d'infezione in Costa d'Avorio nel 1994.

L'attuale epidemia è iniziata nel febbraio 2014 in Guinea, per poi diffondersi rapidamente nei mesi successivi in Liberia, Sierra Leone, Nigeria e Senegal. È la più grande epidemia conosciuta di EVD e la prima ad aver gravemente colpito l'Africa occidentale, essendosi diffusa in maniera preoccupante anche alle aree urbane. Un totale di 9936 casi confermati, probabili o sospetti di malattia da virus Ebola (EVD) sono stati segnalati in 7 paesi colpiti (Guinea, Liberia, Nigeria, Senegal, Sierra Leone, Spagna, e Stati Uniti d'America) con 4877 morti (fonte OMS 19 ottobre 2014).

Antropozoonosi da virus Ebola

Ebola è una malattia trasmessa dagli animali selvatici all'uomo attraverso lo stretto contatto con il sangue, gli organi, le secrezioni e altri fluidi di animali infetti. E' noto da anni che diverse specie animali in particolare primati e pipistrelli della frutta, possono essere infettati con il virus Ebola rappresentando la più probabile fonte di infezione per l'uomo.

Pratiche quali la caccia e la raccolta di animali malati o morti, la manipolazione e il consumo di carne cruda di animali selvatici rappresentano il principale momento e modo di infezione e di ingresso del virus nella popolazione umana. L'infezione può anche essere trasmessa all'uomo attraverso il consumo di frutti contaminati da saliva o feci di pipistrelli infetti.

La trasmissione interumana avviene successivamente attraverso il contatto con i fluidi corporei quali sangue, vomito, urina, saliva, feci o lo sperma di una persona infetta. Si pensa che le epidemie attuali in tutta l'Africa occidentale siano originate da un singolo evento di trasmissione animale-uomo che si è verificato nella foresta al confine tra Guinea, Sierra Leone e Liberia (fonte OIE).

Nei paesi colpiti dall'infezione la caccia e il contatto con animali selvatici suscettibili all'infezione, dovrebbe essere evitata e dovrebbero essere adottate in modo rigoroso le principali e basilari misure igieniche, come lavarsi regolarmente le mani.

Tutte le segnalazioni di virus Ebola negli animali in Africa provengono da Paesi che hanno anche registrato casi umani, con l'eccezione di alcuni pipistrelli sieropositivi nel sud del Ghana. Nei paesi endemici dell'Africa, cani randagi e animali selvatici possono contribuire alla diffusione della malattia dissotterrando i cadaveri talvolta sepolti in fosse poco profonde.

Presenza di virus Ebola nelle diverse specie animali

Pipistrelli

Sulla base delle evidenze ad oggi disponibili, i Megachiroterteri della famiglia *Pteropodidae* più comunemente noti come pipistrelli della frutta o volpi volanti, sono considerati i più probabili ospiti *reservoir* del virus Ebola. Diversi studi hanno dimostrato che a differenza di altre specie animali, i pipistrelli della frutta infettati naturalmente o sperimentalmente con il virus Ebola (EBOV) non sviluppano la malattia, ma possono rimanere portatori ed eliminare il virus con le feci per settimane. Anticorpi specifici contro EBOV sono stati identificati in diverse specie di pipistrelli della frutta in Africa centrale (*Hypsignathus monstrosus*, *Epomops fraqueti*, *Myonycteris torquata*). E' stato inoltre dimostrato che la distribuzione geografica degli Ebolavirus può sovrapporsi a quella dei pipistrelli della frutta, e in almeno un caso l'insorgenza di un focolaio di infezione nella popolazione umana è stato collegato al consumo di carne di pipistrello. L'Organizzazione Mondiale della Sanità e recenti studi hanno suggerito che l'attuale epidemia di Ebola può essere ricondotta a pipistrelli della frutta nella regione dell'Africa occidentale. In Guinea, dove la carne di pipistrello è considerata una prelibatezza, ne è pertanto stata immediatamente vietata la vendita e il consumo.

In Italia ed in Europa, dove peraltro Ebola non è mai stato isolato in natura e gli unici casi rilevati erano "d'importazione", sono presenti circa 35 specie di pipistrelli insettivori tutte riferibili al sottordine dei Microchiroterteri. Nessuna di queste specie rientra tra quelle finora identificate come

suscettibili all'infezione da EBOV. Per questo motivo i pipistrelli presenti in Italia non possono rappresentare un rischio in termine di possibile contagio.

Come peculiarità coerente con il tropismo di filovirus per i pipistrelli si segnala la recente identificazione di un nuovo filovirus, geneticamente differente dal virus Ebola, denominato Lloviu virus (LLOV) in pipistrelli/o insettivori della specie *Miniopterus schreibersii* in Spagna. LLOV, geneticamente distinto da altri Ebolaviruses e Marburgviruses, è il primo filovirus rilevato in Europa, che non risulta essere stato importato da una zona endemica dell'Africa o dalle Filippine.

Primati

I primati non umani possono essere una fonte di infezione per gli esseri umani, ma non sono considerati i reservoir dell'infezione a causa della loro elevata sensibilità al virus e il loro alto tasso di mortalità quando infettati. Dal 1994, alcune grandi epidemie di Ebola delle specie EBOV e TAFV hanno avuto effetti devastanti sulle popolazioni di scimpanzé e gorilla causando una grave diminuzione della popolazione di queste specie mentre RESTV ha causato gravi epidemie di EVD in macachi (*Macaca fascicularis*) importati dalle Filippine. Studi epidemiologici suggeriscono che i casi indice di focolai umani in Africa sono stati spesso legati al contatto diretto con le scimmie presumibilmente infettate attraverso i pipistrelli o un'altra specie serbatoio. Anche se la fonte di infezione per i primati non umani spesso rimane indefinita, più prove indicano che l'infezione possa avvenire attraverso uno o più ospiti naturali.

Sempre considerando l'assenza di casi naturali di infezione da EBV in Europa, le scimmie presenti in Italia in giardini zoologici e circhi non rappresentano un rischio per la diffusione di Ebola virus, a meno che non si verifichi un contatto con una persona infetta da Ebola, nel qual caso potrebbero agire da amplificatori dell'infezione virale.

Cani

Ad oggi non c'è alcun caso documentato di diffusione di virus Ebola da cane a uomo o da uomo a cane, ma al tempo stesso non vi sono evidenze scientifiche tali da poter escludere in maniera assoluta il rischio di contagio. Quanto detto sta alla base dei diversi approcci e comportamenti attuati rispettivamente in Spagna ed USA nella gestione dei due cani Excalibur e Bentley ormai resi famosi dai media per essere stati teoricamente esposti al virus Ebola dopo che i rispettivi padroni, entrambi operatori del sistema sanitario, si sono infettati assistendo pazienti ammalati di EVD. Infatti, mentre le autorità sanitarie spagnole, hanno ordinato l'eutanasia per il cane esposto al virus suscitando le immediate reazioni da parte dei gruppi animalisti internazionali, a Dallas, in Texas, i funzionari della sanità hanno posto il cane in quarantena in strutture ad elevato livello di biosicurezza e ne hanno monitorato le condizioni, senza evidenziare, dopo un periodo di osservazione di 21 giorni (limite massimo descritto di incubazione dell'uomo) sintomi di malattia o positività al virus. Il motivo del diverso approccio che ha suscitato l'interesse dell'opinione pubblica non deve essere ridotto ad una differente sensibilità nei confronti di temi quali etica e benessere animale o legata a carenze scientifiche, ma deriva piuttosto dalla necessità di rispondere in maniera urgente ed efficace ad un problema sanitario di interesse globale con le risorse in quel momento disponibili.

Esiste ad oggi un unico studio in letteratura scientifica al quale poter fare riferimento per cercare di colmare le lacune esistenti sull'argomento. Lo studio, condotto sulle popolazioni di cani presenti nelle regioni del Gabon colpite da epidemia di Ebola nel 2001-2002 dimostra che il cane può sviluppare un'infezione asintomatica, vale a dire produrre anticorpi anti-Ebolavirus in seguito all'esposizione virale senza presentare i sintomi della malattia. Lo studio suggerisce inoltre che le abitudini alimentari dei cani presenti nelle aree associate a focolai di EVD possono influenzare il rischio di trasmissione di virus Ebola. Questo in considerazione del fatto che molti dei cani oggetto dello studio possono essersi cibati di carcasse di animali morti con conseguente possibilità di

esposizione al virus. Gli autori ipotizzano quindi che i cani potrebbero, nel corso di epidemie umane, rappresentare una potenziale fonte di malattia per l'uomo e di diffusione del virus ma non forniscono alcuna evidenza concreta di questo, ne spiegano come ciò potrebbe avvenire. Lo studio, infatti, non dimostra se il cane possa diventare eliminatore di EBOV attraverso saliva, urina o feci come osservato sperimentalmente per altre specie animali.

Alla luce dei dati disponibili, non c'è quindi per il momento alcuna prova certa a sostegno di un possibile ruolo del cane nella trasmissione di EBOV. Considerando pertanto che il rischio di un'epidemia di Ebola che colpisca più persone in Italia così come in Europa o negli Stati Uniti è molto basso, anche il rischio per gli animali domestici è da considerare estremamente ridotto. Osservare tuttavia rigorose misure di quarantena per gli animali che hanno avuto contatto con un caso umano confermato o sospettato di Ebola rappresenta senza dubbio una precauzione necessaria.

Suini

Anche il ruolo dei suini nell'epidemiologia di EVD non è ancora del tutto chiaro. Che il suino sia sensibile all'infezione e che sia in grado di veicolare il virus Ebola è noto solo dal 2009 quando Reston ebolavirus (RESTV) è stato identificato in allevamenti di suini nelle Filippine. Come sopra ricordato RESTV è uno dei cinque virus appartenenti al genere Ebolavirus dai quali si differenzia per essere l'unico non patogeno per l'uomo, mentre è causa di malattia nei primati non umani. Dalla sua scoperta a Reston, Virginia USA nel 1989, RESTV ha causato gravi epidemie di EVD in macachi importati dalle Filippine negli Stati Uniti nel 1989, 1990 e 1996 e in Italia nel 1992. Come per l'uomo, l'infezione da RESTV nel suino è asintomatica e la trasmissione suino - uomo è stata dimostrata attraverso la rilevazione di anticorpi fra gli allevatori di suini nelle Filippine.

Uno studio più recente suggerisce che suini infettati sperimentalmente con il ceppo EBOV, il più letale di Ebola, possono trasmettere l'infezione. Quanto riportato potrebbe influenzare le attività e le misure di controllo durante le epidemie di EVD. Trattandosi, tuttavia, di evidenze circoscritte ad unico studio, condotto in condizioni sperimentali, non vi sono al momento certezze che il suino domestico o selvatico possa avere un ruolo o peggio sia già coinvolto attivamente nell'epidemiologia del virus Ebola in Africa.

Quindi, anche qualora nella nostra realtà zootecnica un allevamento suino dovesse essere esposto ad un Ebolavirus non vi sono certezze che questo possa diffondere all'interno dell'allevamento stesso o all'uomo.

Altre specie

Studi condotti negli anni '90 riportano che alcune specie animali quali cavie, capre e cavalli presentano sintomatologia lieve o assente quando infettati sperimentalmente con Ebola virus. Di contro, non sono mai state identificate positività virali in tali specie in ambiente naturale. Dal 1976, nelle aree associate a focolai di EVD in Africa, sono state condotti test sierologici e virologici su numerose specie animali appartenenti a differenti ordini (Artiodactyla, Carnivora, Chiroptera, Primates, Rodentia) e classi (Aves, Reptilia). Positività per anticorpi sono state riscontrate in cani, pipistrelli e in un roditore (*Anomalurus derbianus*) mentre positivi al virus sono state evidenziate in gorilla, scimpanzè, pipistrelli e in una antilope. Si pensa che i gatti domestici siano probabilmente immuni all'Ebolavirus in quanto il virus non è stato ancora identificato in nessuna specie di felini selvatici in Africa. L'infezione sperimentale con EBOV in 19 specie tra vertebrati ed invertebrati ha evidenziato replicazione virale solo in alcune specie di pipistrello.

Fattori di rischio per l'introduzione di Ebolavirus in Paesi indenni

Importazione animali esotici

Oltre ai pipistrelli di cui si è già detto, scimmie, gorilla e scimpanzé sono alcune delle specie provenienti dall'Africa occidentale che potrebbero rappresentare un pericolo per l'uomo se infettate dal virus Ebola. L'importazione di questi animali è regolamentata da specifiche norme; sebbene in Italia sia vietato possedere primati e ci siano specifici divieti di manipolazione e detenzione di pipistrelli autoctoni, apparentemente il numero di persone che detengono pipistrelli di specie d'importazione è maggiore di quanto si possa credere. Gli individui di queste specie potrebbero rappresentare un rischio per l'uomo, ma solo se fossero importati illegalmente dai Paesi africani colpiti dall'epidemia e risultassero infetti. Eventualità abbastanza improbabili. Gli animali esotici presenti in Italia non rappresentano quindi un pericolo per l'uomo. Anche la pratica dell'importazione in Occidente di animali selvatici cacciati in Africa è limitata. E' quindi assai improbabile trovare in Italia un esemplare a rischio Ebola.

Alimenti di origine animale

La carne di animali selvatici (*bushmeat*) come pipistrelli, scimmie o gorilla, è considerata una prelibatezza e potrebbe venir importata in modo clandestino. Quindi, in questo momento, la carne introdotta illegalmente in Europa dall'Africa potrebbe costituire un potenziale vettore di Ebola (ma anche di altre malattie batteriche e virali). Non a caso, infatti, il virus Ebola si è diffuso inizialmente nell'uomo proprio tramite il contatto con carcasse e fluidi di animali infetti e solo in un secondo momento si è verificata la trasmissione da uomo a uomo. Allo stato attuale, occorre quindi verificare il livello di rischio posto da carne o sottoprodotti animali importati illegalmente in Europa. In base ad un primo parere di Aprile 2014 dell'European Center for Disease Control (ECDC) il rischio di contagio di Ebola tramite carne infetta è considerato basso, anche se vi sono numerosi fattori di incertezza che rendono problematica tale valutazione, in considerazione del fatto che gorilla, scimmie, scimpanzé e antilopi non sono alimenti ricercati solo in Africa, ma hanno estimatori in Europa, soprattutto tra le comunità africane.

Conclusioni

Non ci sono ad oggi prove concrete che gli animali domestici e selvatici, presenti nel nostro ecosistema e/o allevati a scopo zootecnico, svolgano un ruolo epidemiologico attivo nella trasmissione della malattia all'uomo e non si ritiene pertanto che possano rappresentare un rischio significativo per la diffusione di Ebola in Italia.

Nei Paesi dove la malattia è endemica devono essere evitati i contatti con animali selvatici, tra cui pipistrelli, roditori e scimmie, e le comunità a contatto con questi animali devono adottare rigide misure igieniche. Nel contempo le comunità rurali dell'Africa occidentale devono essere rese più consapevoli dei rischi legati alla caccia e all'alimentazione di pipistrelli ed altre specie selvatiche.

In tali condizioni la sorveglianza in campo degli animali durante e dopo un'epidemia rappresenta uno strumento utile nell'identificazione della fonte specifica di un caso umano e nella definizione spaziale e temporale dell'infezione da EBOV.

Non ci sono tuttavia al momento linee guida universalmente accettate per la sorveglianza di Ebola virus negli animali. La diagnostica eziologica dovrebbe essere implementata e sviluppata al fine di disporre di metodi validati e adeguati in termini di specificità e sensibilità, per rilevare tempestivamente la presenza di EBOV in serbatoi animali.

Riferimenti bibliografici

1. Breman JG *et al.*, 1999. A search for Ebola virus in animals in the Democratic Republic of the Congo and Cameroon: ecologic, virologic, and serologic surveys, 1979-1980. Ebola Virus Study Teams. *J Infect Dis*, 179:139-147.
2. Feldmann H and Geisbert, 2014. Ebola hemorrhagic fever. *Lancet*, 377: 849-862.
3. Funk S and Piot P, 2014. Epidemiology: Mapping Ebola in wild animals for better disease control. *eLife*, 3:e04565.
4. Gire KS *et al.*, 2014. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science*, 345:1369-1372.
5. Holson S. *et al.*, 2012. Dead or alive: animal sampling during Ebola hemorrhagic fever outbreaks in humans. *Emerg Health Threats J*, 5:9134.
6. <http://www.anmvioggi.it/rubriche/attualita/60922-ebola-domande-e-risposte-sugli-animati.html>
7. Leroy EM *et al.*, 2004. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science*, 303:387-390.
8. Leroy EM *et al.*, 2005. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature*, 438:575-576.
9. Leroy EM *et al.*, 2009. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 9(6):723-728.
10. Negro A. *et al.*, 2011. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in europe. *PLoS Pathogens*, 7(10):e1002304.
11. Pigott DM *et al.*, 2014. Mapping the zoonotic niche of Ebola virus disease in Africa. *eLife*, 3:e04395.
12. Rouquet P. *et al.*, 2005. Wild animal mortality monitoring and human Ebola outbreaks, Gabon and Republic of Congo, 2001-2003. *Emerg Infect Dis*, 11(2):283-290.
13. Swanepoel R *et al.*, 1996. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis*, 2(4):321-325.
14. Walsh, PD *et al.* 2003. Catastrophic ape decline in western equatorial Africa. *Nature*, 422:611-614.
15. Weingartl HM *et al.* 2012. Transmission of Ebola virus from pigs to non-human primates. *Sci Rep*, 2:811.
16. World Organisation for Animal Health (OIE). 2014. Ebola Virus Disease. Technical information sheet on Ebola virus disease, 6 October 2014.