

CONSIDERAZIONI SUL RUOLO DEGLI ANIMALI IN ALCUNE MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE DELL'UOMO

P. FERRANTE (a) e Al. MANTOVANI (b)

(a) Istituto di Virologia, Università degli Studi di Milano;

(b) Servizio Stabulario, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Riassunto. – *Il possibile ruolo di alcune specie animali come fattori di rischio nelle malattie da «virus lenti» dell'uomo viene preso in esame. Una particolare attenzione viene data alla malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJ), alla Panencefalite Sclerosante Subacuta (PESS) e alla Sclerosi Multipla (SM). Per quanto i dati epidemiologici siano contraddittori, sembra emergere una correlazione fra un aumentato rischio di CJ e il consumo di carni e/o visceri di ovino. La PESS può essere correlata a fattori presenti soprattutto nelle zone rurali, per quanto, come la CJ, non possa essere definita una classica «zoonosi». Molti agenti infettivi, tra cui il cimurro, sono stati implicati nell'eziologia della SM, per quanto mai conclusivamente; è tuttavia assai probabile che gli animali abbiano un qualche ruolo nella sua epidemiologia. Il ruolo degli animali in altre condizioni «croniche» dell'uomo viene brevemente esaminato: non esistono definitive prove epidemiologiche, tuttavia va sottolineata l'importanza dei modelli animali di malattia; infatti, modelli sia spontanei che sperimentali esistono per la CJ, la PESS, la SM ed altre malattie del SNC. Alla luce dei dati più recenti, il concetto di «zoonosi» potrebbe essere allargato, includendo quelle malattie in cui gli animali, pur non costituendo l'unica fonte di infezione, sono un fattore di rischio.*

Summary (Considerations on the role of animals in some human diseases of central nervous system). – *The possible roles of animals as risk factors in some human "slow virus" diseases are reviewed. Special attention is given to Creutzfeldt-Jacob (CJD), Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) and Multiple Sclerosis (MS). While epidemiological data are often contradictory it seems not impossible to correlate an increased risk of CJD with sheep meat and/or offal consumption. SSPE could be correlated with some factors more present in rural environment, though, as for CJD, it is still not possible to define them as classical "zoonoses". Many agents have been incriminated for MS, canine distemper virus among*

them: no hypothesis may be substantiated at the present moment, but it seems very likely that animals can play some part in MS epidemiology. The role of animals in other "slow" conditions are also briefly reviewed.

Though no definite conclusions can be drafted as regard to the epidemiological implications, the importance of animal models for these diseases is stressed: in fact, models both spontaneous and experimental, exist for CJD, SSPE, MS and also other SNC diseases. At the present state of knowledge it seems possible to broaden the concept of "zoonose" including also those conditions in which animals do not constitute the sole source of infection but nonetheless constitute risk factor.

Le malattie cronicodegenerative dell'uomo, sia a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC) che di altri tessuti, nella cui eziologia è ipotizzato il coinvolgimento di un agente infettante sono ormai numerose. Si tratta di un gruppo di patologie, sia sistematiche che localizzate, caratterizzate dalla gravità di sintomi e dalla irreversibilità delle lesioni (Tab. 1).

Le evidenze che suggeriscono l'intervento di un agente infettante nel determinismo di queste forme morbose non sono, allo stato attuale, tali da poter ritenere vicina la soluzione del problema della loro eziologia; inoltre i livelli di verosimiglianza di questa ipotesi sono diversi. In alcune di esse, infatti, un agente infettante è isolabile dall'organo bersaglio (il virus del morbillo del SNC di pazienti affetti da panencefalite sclerosante subacuta), in altre è dimostrata la trasmissibilità della malattia (Kuru, malattia di Creutzfeldt-Jakob), in altre ancora solo alcune caratteristiche epidemiologiche (morbo di Hodgkins, sclerosi multipla) o risultati di indagini sieroepidemiologiche (sclerosi multipla, carcinoma della cervice, ulcera duodenale ricorrente) forniscono spunti in questo senso.

L'ipotesi di una «eziologia infettiva» di malattie «croniche» [1], spesso di rilevante importanza socia-

Tabella 1. — Alcune malattie «croniche» in cui è accertato od ipotizzato il coinvolgimento di un agente infettivo

Malattie	Agente (riferimento bibliografico)
Panencefalite sclerosante subacuta	Virus del morbillo [25]
Malattia di Creutzfeldt-Jakob	Agente non convenzionale [82]
Sclerosi multipla	Non identificato [83]
Sclerosi laterale amiotrofica	Poliovirus [84]
Carcinoma naso-faringeo	Virus di Epstein-Barr (EBV) [85]
Carcinoma della cervice	Herpes simplex [86]
Diabete mellito tipo 1	Coxsackie virus B [87]
Morbo di Parkinson	Non identificato [88]
Artrite reumatoide	EBV [89]
Morbo di Hodgkin	Non identificato [90]
Ulcera duodenale ricorrente	Herpesvirus [91]
Schizofrenia	Non identificato [92]
Linfoma di Burkitt	EBV [93]
Leucoencefalopatia multifocale progressiva	Popavavirus (JC) [94]
Lupus eritematoso sistemico	Non identificato [95]
Mieloma multiplo	Parvovirus [80]
Sindrome di immunodeficienza acquisita	Retrovirus [96, 97]

le, apre nuovi orizzonti per le ricerche epidemiologiche e, in una fase successiva, per la prevenzione.

L'influenza sugli studi epidemiologici è senz'altro notevole se si considera che nelle stesse indagini devono essere contemporaneamente applicate le metodologie proprie dell'epidemiologia delle malattie «croniche» e quelle impiegate per le malattie infettive, comprese le ricerche di laboratorio. Indubbiamente sono notevoli le difficoltà da superare per la realizzazione di questo tipo di approccio, ma la possibilità di intervenire a livello di prevenzione primaria con pratiche di immunoprofilassi o di bonifica ambientale mirata è una motivazione sufficiente per cercare di superarle.

Un altro aspetto interessante che emerge dalle ormai numerose indagini epidemiologiche e di laboratorio condotte su questo gruppo di patologie è rappresentato dal ruolo che viene attribuito all'agente infettivo. Mentre, infatti, per la panencefalite sclerosante subacuta, la malattia di Creutzfeldt-Jakob e pochissime altre, si parla di agente eziologico, nella maggior parte di queste malattie il termine è quello di «fattore di rischio».

Questa definizione non deve essere intesa nell'accezione abituale dell'epidemiologia delle malattie cronico-degenerative, ma nel senso che l'agente infettivo risulterebbe capace di determinare la malattia solo interagendo con altre condizioni. Inoltre la sua azione sarebbe aspecifica poiché uno stesso microorganismo potrebbe essere coinvolto in diversi meccanismi patogenetici (ad esempio il virus di Epstein-Barr, nella sclerosi multipla, nel linfoma di Burkitt, nel

carcinoma naso-faringeo e nell'artrite reumatoide), e nello stesso meccanismo potrebbero essere coinvolti diversi agenti (ad esempio nella sclerosi multipla il virus del morbillo, il citomegalovirus, l'herpes simplex, il virus di Epstein-Barr, il virus del cimurro del cane ed il virus della parotite). Analoghe considerazioni possono essere fatte del resto anche a proposito della patogenesi delle malattie infettive tradizionalmente intese, poiché è noto che non tutte le infezioni sono sintomatiche che la loro evoluzione è notevolmente influenzata da fattori per lo più legati all'ospite e che uno stesso agente può dare manifestazioni cliniche diverse così come patologie simili possono essere provocate dagli agenti più disparati. Tuttavia nel caso delle malattie «croniche», occorre tenere presente che il microorganismo sembra agire solo come «induttore» del processo che porta alle alterazioni patologiche e che di solito queste si presentano a notevole distanza di tempo e/o non hanno caratteristiche infiammatorie.

Oltre che gli agenti infettivi risultano associati a molte malattie «croniche», soprattutto in base ai dati delle indagini epidemiologiche, gli animali, talora con il ruolo di sorgente di infezione, più spesso con quello di fattori di rischio del peso e dalle modalità di intervento ancora in gran parte da definire. Per questi motivi può essere utile discutere i principali dati sul coinvolgimento di agenti virali o virus-simili e degli animali in tre diverse forme morbose a carico del SNC dell'uomo: la malattia di Creutzfeldt-Jakob, la panencefalite sclerosante subacuta e la sclerosi multipla.

La malattia di Creutzfeldt-Jakob

La malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJ) è una encefalopatia spongiforme subacuta senza segni di infiammazione. Essa è provocata da un agente trasmissibile non convenzionale molto resistente all'azione di agenti fisici e chimici, ed, apparentemente, non in grado di stimolare una risposta anticorpale. Agenti simili sono coinvolti in un'altra encefalopatia spongiforme dell'uomo, il Kuru (legato al cannibalismo in Nuova Guinea) ed in almeno un'altra a carico degli animali, lo Scrapie, che colpisce le pecore e, occasionalmente, capre e visoni.

La CJ è una malattia ubiquitaria che colpisce, indipendentemente dal sesso [2] soggetti di età tra i 40 ed i 70 anni, soprattutto tra i 50 e i 60, portandoli rapidamente a morte.

L'incidenza annua è molto bassa con 0,09 casi per milione di popolazione in Inghilterra e nel Galles [3], 0,26 negli USA [4], 0,28 in Cecoslovacchia [5], 0,31 in Cile [6], 0,57 in Francia [7], 1,35 in Israele [8]; in Italia in una recente nota è stato riportato un tasso di mortalità di 0,93 per milione di abitanti nell'area di Genova [9]; infine sono stati evidenziati alcuni *clusters* spazio-temporali [10]. Sono state segnalate delle anomalie nella distribuzione dei casi: ad esempio in Israele la malattia ha una incidenza molto più elevata tra gli ebrei libici (31,30 casi per milione di popolazione) che tra gli immigrati da altre aree (0,75 casi), inoltre, sia pure raramente, sono stati descritti *clusters* temporo-spaziali [5], ed infine la malattia sembra essere più frequente in zone ad elevate densità abitative [7].

Per quanto riguarda gli animali, il motivo principale che ha spinto gli epidemiologi ad ipotizzare un loro ruolo nella CJ è la notevolissima somiglianza che esiste tra l'agente e le manifestazioni di questa malattia e quelle dello Scrapie nelle pecore.

Questa constatazione ha ovviamente portato a considerare lo Scrapie un valido modello sperimentale per la CJ ed inoltre ha fatto ipotizzare che le pecore possano essere la sorgente dell'infezione. L'uomo contrarrebbe la malattia entrando in contatto con questi animali infetti e soprattutto mangiandone il cervello ed altri organi. A questo proposito può essere interessante sottolineare che i focolai di Scrapie del visone sono stati osservati in associazione all'ingestione di carcasse di pecore infette.

Uno degli argomenti più importanti contro questa teoria è costituito dal fatto che non sono stati segnalati *clusters* o incrementi di incidenza nelle categorie particolarmente a contatto con le pecore quali i pastori, i macellai, i veterinari ed altri [11], inoltre le aree in cui è presente la CJ non sono sovrapponibili a quelle in cui è presente lo Scrapie, ad esempio in Australia le pecore sono indenni da questa malattia, tuttavia la CJ è presente nell'uomo [4].

L'insorgenza delle CJ in un vegetariano [12] e la già citata maggior incidenza in aree ad elevata densità abitativa [7], e quindi con scarsa presenza di

pecore, sembrerebbero ulteriori elementi per escludere che la malattia possa avere un'origine zoonotica.

Una puntuale disamina di questi argomenti con lo scopo di dimostrare la loro complessiva insufficienza a far ritenere impossibile l'origine zoonotica della CJ è stata recentemente pubblicata [13]; ci limiteremo pertanto a proporre delle brevi osservazioni.

Uno dei dati più suggestivi è senz'altro quello, già citato, della elevata incidenza riscontrata tra gli ebrei di origine libica [6] soprattutto se a ciò si aggiunge che questo gruppo etnico consuma abitualmente cervello di ovini con modalità di cottura probabilmente insufficienti ad inattivare l'agente dello Scrapie [14] qualora fosse presente. È evidente che poiché queste abitudini alimentari sono comuni ad un'intera popolazione, e mancando differenze tra malati di CJ e controlli, si può ipotizzare che la malattia si manifesti solo in soggetti con una predisposizione genetica o immunitaria mentre l'infezione coinvolge un numero maggiore di individui [15].

Sempre a proposito delle abitudini alimentari va ricordato che in Francia la CJ è più frequente nell'area metropolitana di Parigi dove però il consumo di carni ovine è maggiore rispetto ad altre zone [16].

Una malattia simile allo Scrapie [17] è stata osservata anche nel cervo (*Odocoileus virginianus*), per quanto non sicuramente legata ad un agente infettante; anche questi animali quindi potrebbero essere considerati un possibile *reservoir* di infezione. È da ricordare a questo proposito la segnalazione di un gruppo di malati di CJ vissuto a contatto per diporto o per motivi professionali, con furetti [18].

Si può in definitiva notare che esistono numerosi dati favorevoli ed altrettanti contrari all'ipotesi di un'origine zoonotica della CJ, e che ulteriori informazioni sono necessarie per risolvere questo dilemma.

Uno dei maggiori ostacoli è rappresentato, come già accennato, dall'assenza di *markers* di infezione che rende impossibile il rilievo della diffusione dell'agente attraverso sondaggi sieroepidemiologici.

Per quanto riguarda invece la presenza di cervella e di altri organi ovini nella dieta, il problema può essere affrontato in due modi: attraverso indagini caso-controllo, come del resto è stato fatto e suggerito [11, 19] oppure ampliando gli studi volti a rilevare la reale incidenza e distribuzione sul territorio dello Scrapie, nonché le caratteristiche della macellazione e distribuzione delle carni ovine per poterle confrontare con la distribuzione delle CJ analogamente a quanto è stato fatto in Francia [16] ed, il modo più approssimato in Italia [20]. A questo proposito va ricordato che una proposta di istituire il registro della CJ è già stata avanzata nel nostro paese [21] ma mancano ancora purtroppo analoghe iniziative per lo Scrapie. Se, infatti, gli studi sulla patogenesi dello Scrapie sono numerosi, non altrettanto si può dire delle conoscenze epidemiologiche. In Italia la presenza della malattia è stata evidenziata nel 1977 [22]. La prevalenza nel nostro paese sarebbe «molto bassa»,

ma ciò dipende probabilmente da una sua sottovalutazione clinico-epidemiologica [23].

Come si vede, numerose sono le motivazioni per una stretta collaborazione tra veterinari e medici sia per le ricerche sperimentali che per quelle epidemiologiche e senz'altro dalla unione delle diverse competenze potranno derivare progressi nella conoscenza dell'eziologia della malattia di Creutzfeld-Jakob.

La Panencefalite Sclerosante Subacuta

La Panencefalite Sclerosante Subacuta (PESS) è una malattia progressiva del sistema nervoso centrale che, colpisce i soggetti giovani, soprattutto tra i 6 ed i 14 anni. Essa è caratterizzata da un esordio con alterazioni comportamentali ed intellettive a cui seguono disturbi motori ed una graduale evoluzione verso lo stato decorticato; il paziente perviene a morte in un tempo variabile, generalmente entro 2-3 anni.

Come la CJ anche la PESS è una malattia molto rara con una incidenza annua che solo in alcuni paesi è superiore ad 1 caso per milione di abitanti (Tab. 2).

Numerosi dati hanno confermato che l'agente eziologico è il virus del morbillo; in particolare vanno ricordate la persistenza nel SNC dei nucleocapsidi virali [24], l'isolamento del virus mediante tecniche di co-coltivazione [25] e il riscontro di elevati livelli di anticorpi specifici sia sierici che liquorali [26]. Il lungo intervallo di tempo, in genere 5-9 anni, che intercorre tra la forma esantematica e l'inizio della sintomatologia neurologica è chiaramente indicativo di una persistenza virale.

C'è inoltre una evidente contraddizione tra l'estrema rarità della PESS e l'enorme diffusione del morbillo; contraddizione per cui si possono invocare almeno tre ipotesi: innanzitutto il coinvolgimento di un virus atipico, in secondo luogo un'anomalia nella risposta dell'ospite ed infine l'intervento di un «fattore ambientale».

Alcune differenze sono emerse tra il virus isolato dal SNC di malati di PESS e quello del morbillo, il primo infatti avrebbe un genoma con circa il 10% di informazione genetica in più rispetto al secondo [27], inoltre la proteina M del virus-PESS sembra essere più grande e prodotta in quantità inferiore di quanto non accade per il virus standard del morbillo [28, 29]: infatti, nei malati di PESS, che pure presentano uno stato di iperimmunizzazione nei confronti degli altri costituenti antigenici, gli anticorpi verso la proteina M sono scarsi o del tutto assenti [30, 31]. Questi aspetti caratteristici messi in evidenza non sembrano tuttavia essere in grado, da soli, di fornire una sufficiente spiegazione dei meccanismi che determinano la persistenza del virus nel SNC, inoltre mancano evidenze epidemiologiche sulla possibilità del coinvolgimento nell'eziologia della PESS di un particolare ed atipico ceppo virale, sebbene sia stata dimostrata la possibilità che esistano varianti naturali del virus del morbillo [32].

Maggior credito riscuote, anche se è di più difficile dimostrazione, l'ipotesi che intervenga all'atto dell'infezione morbillosa, un'anomalia nella risposta immunitaria dell'ospite. In considerazione dell'epidemiologia della PESS, essa protrebbe consistere in deficit, persistente o temporaneo, relativamente raro e più frequente nei primissimi mesi di vita, come suggerito dall'osservazione che questi malati hanno contratto

Tabella 2. - Incidenza della Panencefalite Sclerosante Subacuta in diverse aree geografiche [98]

Area geografica	Anni considerati	N. casi	Popolazione ($\times 10^6$ abit.)	Incidenza annuale ($\times 10^6$ abit.)
Israele	1966-73	52	3,33 (1970)	1,95
Quebec	—	12	5,7 (1965)	1,0
Finlandia	1960-69	20	4,85 (1965)	0,43
Belgio	1939-69	79	9,5 (1965)	0,28
Sud Africa	1955-74	79	17,8 (1965)	0,22
USA	1960-74	375	203,2 (1970)	0,12
Nuova Scozia	1952-61	4	5,2 (1961)	0,08
GB	1961-75	52	52,7 (1961)	0,07
Brasile	1954-66	31	71,0	0,03
Italia:				
Prov. Milano	1963-78	31	4,0	0,48 [99]
Prov. Bergamo	1975-81	12	0,88 (1978)	1,94 [100]
Sardegna	1975-80	32	1,5	3,5 [101]

di solito il morbillo in età molto precoce. Un supporto sperimentale a questa ipotesi è dato dalla correlazione, osservata nei criceti, tra età di inoculo del virus ed insorgenza delle lesioni neurologiche [33].

I suggerimenti più stimolanti per lo studio della patogenesi della PESS sono tuttavia forniti ancora una volta dalle osservazioni epidemiologiche, anche perché gli approcci di laboratorio sono penalizzati dall'estrema rarità della malattia.

A questo proposito numerose indagini epidemiologiche hanno evidenziato tra l'altro che la PESS è più frequente nelle zone rurali che non nelle zone urbane ed inoltre che esistano aggregazioni geografiche dei casi. Entrambi questi aspetti sono altamente indicativi per il coinvolgimento di un fattore ambientale nella eziopatogenesi della malattia. È opportuno a questo punto proporre delle considerazioni di ordine generale prima di addentrarci in una disamina più approfondita dei dati finora disponibili sull'epidemiologia della PESS. Come è noto, le fasi in cui si suddivide la storia naturale delle malattie «croniche», (tra le quali, per i motivi esposti in precedenza includiamo anche la PESS) sono individuate come un periodo di suscettibilità o di induzione, uno preclinico o di latenza ed uno clinico [34]. È evidente che una esposizione per poter essere considerata un fattore di rischio deve essere presente nella prima fase; infatti, eventuali esposizioni occorse in tempi successivi, sia pure in grado eventualmente di influenzare le velocità di comparsa e di caratteri delle manifestazioni cliniche, non potrebbero aver influssi sull'eziologia della malattia. Purtroppo il periodo di induzione è solitamente molto difficile da delimitare, sia per quanto riguarda l'epoca dell'inizio che la sua fine.

Nel caso della PESS, però, si conosce di solito il momento di inizio della latenza che, allo stato attuale delle conoscenze, dovrebbe corrispondere alla malattia esantematica provocata dal virus del morbillo. Si verifica quindi che il momento determinante per l'innescamento della malattia corrisponde alla fine della fase di induzione. Per quanto riguarda l'inizio di questa fase, poiché esiste una relazione tra precocità dell'infezione e malattia, e poiché non è da escludersi, come accennato, la presenza di una predisposizione genetica, è evidente che essa incomincia in un'epoca molto vicina alla nascita se non addirittura durante la vita intrauterina.

Queste considerazioni hanno valore se si accetta che tutti i casi con un'infezione persistente del SNC da parte del virus del morbillo manifestano la malattia clinica, poiché, se così non fosse, anche le esposizioni successive all'innescamento della persistenza virale acquisterebbero delle implicazioni eziologiche. Tutto ciò va tenuto nella dovuta considerazione quando si considerano i fattori di rischio finora individuati attraverso gli studi epidemiologici. Non esistono infatti dubbi sull'«influenza» eziologica della precocità dell'infezione morbillosa, né dell'appartenenza a nuclei familiari con alto numero di componenti, aspetto, quest'ultimo che senza dubbio condiziona il

primo, né tantomeno sugli eventuali altri fattori presenti nell'ambiente di vita dei casi di PESS già prima del morbillo. Vanno invece considerati con molta cautela i fattori di rischio individuati per i quali non sempre è indicato il rapporto temporale con la fine del periodo di induzione.

Questi dubbi non sembrano esistere, almeno in parte, per il contatto con gli animali che risulta essere molto frequente tra i malati di PESS. Questa associazione è stata indagata fin dai primi studi epidemiologici per diversi motivi. Innanzitutto il già segnalato fatto che nei paesi con efficienti registri della malattia (Israele, USA), si è evidenziata una maggior frequenza dei casi nelle zone rurali [35, 36]; inoltre le notevoli similitudini tra virus del morbillo e virus del cimurro [37] ed infine il fatto che quest'ultimo agente provoca nel cane alcune sindromi neurologiche delle quali una, caratterizzata da insorgenza tardiva, decorso progressivo e presenza del virus allo stato latente (Old Dog Encephalitis), è molto simile alla PESS [38].

Dai risultati di uno studio caso-controllo condotto nel 1973 [39] emerse che i casi avevano avuto uno stretto contatto con 2 specie animali: uccelli e cani «ammalati». Precedentemente in uno studio di tipo descrittivo era stata notata una concomitanza dall'esordio della PESS, con la morte di una varietà di animali domestici quali canarini, conigli, pappagalli, gatti e tortore [40].

Più recentemente, ed ancora attraverso uno studio caso-controllo, è stata evidenziata una elevata frequenza di contatto con gli uccelli ed in misura minore con i maiali [41], ma non con i cani. Al contrario un contatto con questi ultimi animali è risultato più frequente nei casi rispetto ai controlli nel corso di uno studio preliminare effettuato nel nostro paese [42].

Si può notare quindi che il dato dell'esposizione agli animali sembra essere costante, mentre difficile risulta la comprensione del suo reale significato. Esso potrebbe infatti essere semplicemente una variabile correlata con gli altri fattori ambientali di cui si è parlato in precedenza, oppure potrebbe avere una valenza specifica. È stato infatti ipotizzato che altri virus, insieme a quello del morbillo, ricoprano un ruolo nel determinismo della PESS, e gli animali potrebbero in tal caso essere la fonte dell'infezione.

Ovviamente anche altri microorganismi quali batteri, miceti o protozoi potrebbero essere coinvolti in un meccanismo di questo tipo.

Purtroppo le ricerche di laboratorio finora condotte hanno avuto esito negativo [41], pertanto ulteriori studi saranno necessari col concorso sia dei medici che dei veterinari per evidenziare i fattori che stanno alla base della costante associazione tra PESS ed animali.

La sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) è una malattia demielinizzante che si manifesta in soggetti adulti soprattutto