

MALATTIE DA HANTAVIRUS

Tatjana Avšič-Županc

Istituto di Microbiologia e Immunologia, Facoltà di Medicina, Università di Lubiana, Lubiana - Slovenia

Hantavirus diseases

Hantaviruses are emerging viruses that cause persistent chronic infections in their small mammal hosts. When these viruses are transmitted to humans, they can cause two clinical syndromes, hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS). The understanding of the epidemiology, pathogenesis and natural history of these viruses has improved in recent years. The number of reported hantavirus infections is increasing worldwide and new hantaviruses are being discovered in many countries, so they now represent a public health problem of global concern. It is believed that hantavirus infections might be underestimated due to the frequently asymptomatic and nonspecific mild infections they cause as well as the lack of simple standardized diagnostic laboratory methods. In this review the current concepts regarding the epidemiology, ecology, clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of the infections associated with these emerging human pathogens are presented.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Diagnostics,
Epidemiology,
Hantaviruses,
HCPS,
HFRS,
Virology

PAROLE CHIAVE:

Diagnostica,
Epidemiologia,
Hantavirus,
HCPS,
HFRS,
Virologia

Indirizzo degli Autori:

Prof. Dr. Tatjana Avšič-Županc
Institute of Microbiology and
Immunology
Faculty of Medicine
University of Ljubljana
Zaloška 4
1000 Ljubljana
Slovenia
e-mail: tatjana.avsic@mf.uni-lj.si

INTRODUZIONE

Gli *hantavirus*, appartenenti ai *bunyavirus* dei roditori, sono gli agenti eziologici di due antropozoonosi: la febbre emorragica con sindrome renale (HFRS) e la sindrome cardiopolmonare da *hantavirus* (HCPS), con mortalità associata dal 12% (HFRS) fino al 50% (HCPS). Entrambe le malattie sono infezioni acute febbrili, di solito acquisite attraverso l'inalazione di aerosol o particelle di polvere contaminate con escreti di roditori contenenti il *virus*. HFRS è caratterizzata da insufficienza renale e manifestazioni emorragiche che variano da petecchie a severe emorragie interne. La polmonite e la disfunzione cardiovascolare sono invece le caratteristiche dell'HCPS. Un'aumentata permeabilità dell'endotelio microvascolare sembra essere un effetto comune dell'infezione da *hantavirus*. Nella complessa patogenesi dell'infezione da *hantavirus* l'ipotesi è che non tanto un diretto effetto citopatico virale ma un meccanismo immune giochi il ruolo più importante. Attualmente sono stati identificati nel mondo più di 20 *hantavirus* responsabili di malattie

umane che vanno dall'insufficienza renale acuta all'edema polmonare e a una severa malattia emorragica. Mentre finora sono stati riportati circa 1000 casi di HCPS, si stima che ogni anno nel mondo ci siano più di 150000 casi di HFRS. In molti Paesi, però, le infezioni da *hantavirus* non vengono diagnosticate e non sono segnalate e, pertanto, ulteriori ceppi di *hantavirus* possono restare ignoti. Gli *hantavirus* e le malattie che questi causano richiedono dunque l'attenzione dei ricercatori e degli operatori della sanità pubblica e una maggiore consapevolezza clinica riguardo al loro impatto sulla salute pubblica (1-3).

CARATTERISTICHE GENERALI DEGLI HANTAVIRUS

Gli *hantavirus* sono *virus* a RNA con pericapside, di forma sferica con un diametro da 80 a 120 nm ed essi formano un genere separato all'interno della famiglia dei *Bunyaviridae*, un'ampia famiglia con più di 300 *virus* che infettano animali, piante, uomini e artropodi. A differenza di altri *bunyavirus*, gli *hantavirus*

non sono trasmessi da un vettore artropode, ma sono portati e trasmessi agli uomini da roditori persistentemente infetti e, come recentemente riportato, anche da animali insettivori (toporagni e talpe). Il genoma degli *hantavirus* contiene tre RNA a singolo filamento, a lettura antisenso, che condividono al terminale 3' una stessa sequenza genomica. I tre segmenti, S (*small*), M (*medium*) e L (*large*), codificano, rispettivamente, la nucleoproteina (N), le glicoproteine del capsido (G_n e G_c), e la proteina L o RNA polimerasi RNA-dipendente virale.

Gli *hantavirus* si replicano nel citoplasma e le glicoproteine sono trasferite al complesso di Golgi, da dove la maggior parte degli *hantavirus* gemma. Come altri virus avvolti da pericapside, gli *hantavirus* sono rapidamente inattivati da calore (30 minuti a 60 °C), detergenti, radiazioni UV, solventi organici e soluzioni di ipoclorito (1, 4).

ECOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA DEGLI HANTAVIRUS

Gli *hantavirus* sono, di solito, ciascuno strettamente associato a una singola specie di roditori o di insettivori, il che è il risultato di una co-evoluzione del virus e dell'ospite. Dunque, non sorprende che ecologia e distribuzione geografica degli *hantavirus* siano pienamente correlate alla diffusione del loro *reservoir* naturale (3, 5). In origine, gli *hantavirus* furono dapprima scoperti in Asia, dove il virus *Hantaan* (HTNV) fu isolato dallo "striped field mouse", *Apodemus agrarius*, nel 1978 (6). Da allora si è visto che gli *hantavirus* sono presenti non solo in Asia e in Europa, ma anche nelle Americhe e in Africa. Dato che la distribuzione spazio-temporale dell'infezione umana da *hantavirus* rispecchia la distribuzione nei loro ospiti roditori, in Europa e in Asia sono stati riportati solo casi di HFRS mentre soltanto nelle Americhe sono stati descritti i casi di HCPS, con differenti *hantavirus* che sono stati isolati dove i loro peculiari ospiti predominano (1, 3).

Oggi si fa una stima annuale di circa 150000 casi di HFRS, con la massima epidemia in Cina che da sola spiega il 70-90% di tutti i casi di HFRS (40000-60000 casi all'anno negli ultimi anni). Si deve ricordare, inoltre, che le infezioni asintomatiche o lievi con sintomatologia non specifica probabilmente sono più numerose delle infezioni sintomatiche tipiche e che la malattia da *hantavirus* non sempre è soggetta a denuncia in tutti i Paesi dove avvengono i casi clinici (7, 8).

Gli *hantavirus* che sono stati dimostrati circolare in Europa e in Asia appartengono al gruppo denominato "hantavirus del Vecchio Mondo" e sono portati da specie animali di 4 generi di roditori: *Myodes*,

Microtus, *Apodemus* e *Rattus*.

Finora sette *hantavirus* sono stati associati a HFRS (Tab. I).

In Asia i casi severi di HFRS con mortalità fino al 15% sono causati da HTNV e dal virus *Amur* (AMRV), portati da topi del genere *Apodemus*, rispettivamente *A. agrarius* e *A. peninsulae*.

Infezioni da virus *Seoul* (SEOV), portato dal *R. Norvegicus*, risultano in una malattia dal decorso più moderato con una mortalità dell'1-2%. Dato che il suo ospite ha distribuzione globale, SEOV è stato scoperto in Paesi di tutto il mondo. In Europa finora non è stato riportato nessun caso di infezione umana (1, 8).

In Europa vengono riportati più di 9000 casi di HFRS all'anno, con l'infezione da virus *Puumala* (PUUV) come causa più frequente. In generale infezioni da PUUV avvengono in Europa del nord e centrale, nei Balcani e in Russia, nell'areale dell'*habitat* del *Myodes glareolus*, il roditore *reservoir* più ampiamente diffuso in Europa. Nell'uomo PUUV causa una forma lieve di HFRS, denominata nefropatia epidemica (NE).

Casi severi di HFRS in Europa sono causati dal virus *Dobrava* (DOBV), veicolato da *A. Flavicollis* e finora identificato solo nella regione dei Balcani, sebbene la distribuzione dell'ospite sia più ampia (4, 7, 9). DOBV è stato dapprima caratterizzato nel 1992, dopo l'isolamento dal suo roditore ospite, catturato nel villaggio di Dobrava in Slovenia (10). Da allora tre ulteriori ceppi DOBV o virus DOB-simili (*Virus Saaremaa* (SAAV), DOBV-Aa, DOBV-Ap), isolati da differenti topi ospiti del genere *Apodemus*, sono stati riconosciuti come distinti agenti causali di HFRS. Nonostante la loro stretta somiglianza genetica, questi ceppi sembrano differire in virulenza nell'uomo. Il largo spettro clinico di malattie causate dai quattro diversi DOBV potrebbe forse essere spiegato dalle diverse specie di roditori che rappresentano i loro *reservoir* naturali (11-14).

Prima del 1993 le infezioni da *hantavirus* erano state riconosciute soltanto in Europa e in Asia. Nel Maggio 1993, nella regione americana dei *Four Corners*, un focolaio di casi di sindrome da *distress* respiratorio acuto con alto tasso di mortalità in giovani individui in precedenza sani condusse alla scoperta di un nuovo *hantavirus*, il virus *Sin Nombre* (SNV), trasmesso all'uomo dal "common deer mouse", *Peromyscus maniculatus* (15). La malattia fu dapprima chiamata sindrome polmonare da *hantavirus*, ma più tardi venne proposto il termine di sindrome cardiopolmonare da *hantavirus* perché, nei casi fatali, la morte era di solito dovuta a scompenso cardiaco piuttosto che a un edema primitivo del polmone (16). Poco dopo numerosi nuovi *hantavirus* furono isolati da differenti specie di topi e ratti diffusi nelle Americhe del Nord e del

TABELLA I - HANTAVIRUS IMPORTANTI IN PATOLOGIA UMANA

Gruppo	Virus	Distribuzione Geografica	Roditore Carrier	Malattia
Hantavirus del Vecchio Mondo	Dobrava	Balceni	Apodemus flavicollis	HFRS
	Saaremaa	Europa	Apodemus agrarius	HFRS
	Puumala	Europa, Asia	Myodes glareolus	HFRS (NE)
	Tula	Europa, Russia	Microtus arvalis	HFRS*
	Amur	Far East Russia	Apodemus peninsulae	HFRS
	Hantaan	Russia, Cina, Corea del Sud	Apodemus agrarius	HFRS
	Seoul	Corea del Sud	Rattus	HFRS
Hantavirus del Nuovo Mondo	Bayou	Nord America	Oryzomys palustris	HPS
	Black Creek Canal	Nord America	Sigmodon hispidus	HPS
	Monongahela	Nord America	Peromyscus leucopus	HPS
	New York	Nord America	Peromyscus leucopus	HPS
	Sin Nombre	Nord America	Peromyscus maniculatus	HPS
	Choclo	Panama	Oligoryzomys fulvescens	HPS
	Andes	Argentina, Cile	Oligoryzomys longicaudatus	HPS
	Bermejo	Argentina	Oligoryzomyschoensis	HPS
	Laguna Negra	Argentina, Bolivia, Paraguay	Calomys laucha	HPS
	Lechiguana	Argentina	Oligoryzomys flavescens	HPS
	Maciel	Argentina	Bolomys obscurus	HPS
	Oran	Argentina	Oligoryzomys longicaudatus	HPS
	Rio Mamore	Bolivia, Perù	Oligoryzomys microtis	HPS
	Araraquara	Brasile	Bolomys lasiurus	HPS
	Juquitiba	Brasile	Oligoryzomys nigripes	HPS

*Associazione con la malattia non confermata in via definitiva.

Sud. A oggi più di 30 *hantavirus* sono stati descritti in entrambi questi continenti e sono conosciuti come "*hantavirus* del Nuovo Mondo".

Dal 1993 casi clinici di HCPS sono stati confermati anche in Argentina, Bolivia, Brasile, Canada, Cile, Panama, Paraguay e Uruguay e almeno 15 *hantavirus* sono stati associati all'HCPS. Circa 200 casi all'anno di HCPS sono riportati, congiuntamente, in America del Nord e del Sud. Anche se il numero di casi segnalati è considerevolmente minore di quelli di HFRS, la mortalità media dei casi di HCPS è pari al 40% circa.

SNV è ora noto essere la principale causa di HCPS negli Stati Uniti, mentre in America del Sud il principale agente causale è il *virus Andes* (ANDV) (1, 17). ANDV è finora anche il solo *hantavirus* con una riportata trasmissione da uomo a uomo con un'elevata mortalità (18-20). Inoltre è stato suggerito che i

virus HCPS-associati, come quelli che causano HFRS, possano causare forme di infezione non riconosciute, asintomatiche o subcliniche (21).

Generalmente si ritiene che l'infezione da *hantavirus* dell'ospite naturale sia silente e non produca malattia. Nonostante ciò alcuni studi hanno descritto un certo impatto negativo dell'infezione da *hantavirus* sulla sopravvivenza dell'ospite, con una crescita rallentata degli animali infetti e con la presenza di alterazioni istopatologiche nei tessuti infetti. Gli animali cronicamente infetti e probabilmente asintomatici possono eliminare il *virus* nelle loro urine, nelle feci e nella saliva per mesi (5, 22, 23).

L'uomo non appartiene alla categoria degli ospiti naturali degli *hantavirus* e l'infezione di solito avviene incidentalmente per inalazione di escrezioni di roditori contenenti il *virus* come urine, feci e saliva (1). Per quanto la via aerosolica di infezione sia cer-

tamente la più comune è stata anche riportata l'infezione umana dovuta al morso di roditore (24). La trasmissione interumana era considerata improbabile fino al 1996, quando *report* riguardanti la trasmissione di ANDV da uomo a uomo in un'epidemia di HCPS in Argentina ha mutato questa visione (25, 26).

Il rischio di contrarre *hantavirus* dai roditori è correlato al grado di vicinanza alla fonte del contagio. Gente che vive o lavora a stretto contatto con roditori infetti è ad aumentato rischio di infezione, con occupazioni come quelle dei cacciatori di pelli, degli studiosi di mammiferi, dei forestali, dei contadini e del personale militare che presentano il rischio maggiore (27-29). Di solito gli esseri umani vengono infettati da escreti di roditori aerosolizzati mentre stanno lavorando con fieno e messi al momento del raccolto e con legno tagliato all'interno di legnaie polverose e mentre rassetano cantine, granai, rimesse o case per le vacanze estive nel periodo autunnale, soprattutto quando questi posti siano scarsamente ventilati (7).

HFERS IN SLOVENIA

È stato già in passato dimostrato che in Slovenia DOBV e PUUV coesistono in una singola regione di endemia e sono capaci di causare HFERS con significative differenze di severità.

Infezioni da PUUV di solito risultano in un decorso di malattia lieve, molto simile alla NE nota in Scandinavia. Finora non sono stati riportati casi mortali dovuti all'infezione da PUUV in Slovenia.

Forme severe di malattia, con mortalità fino al 16%, sono principalmente associate all'infezione da DOBV. In questo caso il decorso clinico assomiglia alle HFERS causate da HTNV in Asia (30-32). La presenza di HFERS in Slovenia fu segnalata per la prima volta nel 1954 (33). Da allora sono stati documentati più di 300 casi sporadici o in piccoli episodi epidemici. Sebbene pazienti con HFERS possano essere trovati in tutta la nazione, la maggior parte di essi viene da una delle tre aree endemiche: la grande area di Lubiana, la regione di Dolenjska e la regione di Prekmurje (dati non pubblicati). Oltre a DOBV e a PUUV è stata dimostrata la circolazione in Slovenia dei ceppi Tula e SAAV. La loro presenza tuttavia è stata finora dimostrata solo nei roditori portatori (34, 35).

MALATTIE/SINDROMI CLINICHE ASSOCIATE AGLI HANTAVIRUS

L'infezione da *hantavirus* umana può esprimersi con due differenti sindromi cliniche: HFERS oppure HCPS causate rispettivamente dagli *hantavirus* del Vecchio

Mondo e del Nuovo Mondo. Le differenze tra le malattie associate agli *hantavirus* sono dovute al fatto che sono principalmente colpiti differenti letti vascolari, vale a dire i capillari della midollare del rene durante HFERS e i capillari polmonari durante HCPS. D'altra parte i sintomi di esordio di tutte le infezioni da *hantavirus* sono molto simili e includono un inizio improvviso di febbre elevata, malessere generale, mialgie e altri sintomi simil-influenzali. Fattori comuni nelle HFERS e nelle HCPS sono anche un'aumentata permeabilità vascolare che induce ipotensione, trombocitopenia e leucocitosi anche con uno *shift* a forme immature (2, 36, 37).

La presentazione clinica dell'HFERS varia da una forma subclinica a una forma lieve, moderata o severa, dipendendo in parte dall'agente causale della malattia. In generale, le HFERS causate da HTNV e DOBV sono le più severe con una mortalità fino al 15%.

Un decorso tipico può essere diviso in 5 fasi distinte: febbrile, ipotensiva, oligurica, poliurica e di convalescenza. Nelle forme più lievi di HFERS, di solito causate da SEOV e SAAV, o nella Nefropatia Epidemica (NE) dovuta a PUUV, il quadro clinico della malattia è di base simile alle forme severe di HFERS, ma mostra uno spettro più limitato di sintomi risultando così in percentuali di mortalità più basse (0-1%), dove le cinque fasi dell'HFERS non sono facilmente distinguibili. Tuttavia singoli casi di PUUV possono essere severi, una singola infezione da HTNV può essere lieve o i casi possono anche presentarsi come sieroconversioni subcliniche (4, 36).

Se confrontata con HFERS, HCPS è una malattia più severa con una maggiore mortalità, di circa il 30-50%. Il decorso clinico dell'HCPS generalmente progredisce attraverso tre fasi: prodromica, cardiopolmonare e di convalescenza, mentre le manifestazioni cliniche possono variare da una lieve ipossiemia all'insufficienza respiratoria con *shock* cardiogeno (38).

Sebbene la malattia renale sia di solito appannaggio dell'HFERS e la malattia polmonare dell'HCPS, la migliorata conoscenza medica circa il decorso clinico dell'HFERS e dell'HCPS ha portato alla conclusione che entrambe le sindromi hanno una parziale sovrapposizione tra loro, cioè il numero di casi di HFERS con interessamento polmonare riportati e il numero di casi di HCPS con coinvolgimento renale e/o emorragico sono in continua crescita (39, 40).

PATOGENESI DELLE MALATTIE DA HANTAVIRUS

Il deterioramento della funzione della cellula endoteliale svolge un ruolo cruciale nella patogenesi sia dell'HFERS che dell'HCPS; questo si traduce in una trasudazione di plasma, in un'aumentata permeabi-

lità microvascolare e in una trombocitopenia acuta. Sia nell'animale che nell'uomo le infezioni da *hantavirus* avvengono soprattutto nelle cellule endoteliali, polmonari o renali e nei macrofagi, sebbene l'antigene virale sia presente anche in molti altri organi. In contrasto con ciò che avviene nell'uomo, gli animali tendono a restare persistentemente infetti e asintomatici durante la loro intera durata di vita e sono sempre capaci di trasmettere il *virus* agli altri animali e all'uomo. L'assenza di un'evidente malattia nell'ospite naturale e la mancanza di appropriati modelli animali hanno limitato la nostra comprensione della patogenesi degli *hantavirus* a studi *in vitro* e a pochi studi clinici (2, 41, 42).

Non è ancora completamente chiaro come gli *hantavirus* si disseminino nel corpo umano. Dopo l'inhalazione, l'infezione si sviluppa attraverso l'interazione delle glicoproteine virali di superficie con i recettori β -integrinici sulle membrane delle cellule bersaglio. È stato dimostrato che gli *hantavirus*, sia patogeni che non-patogeni, infettano le cellule endoteliali umane, ma utilizzando differenti recettori integrinici, β_3 e β_1 , rispettivamente (43). Le cellule dendritiche immature probabilmente giocano un ruolo centrale nella disseminazione degli *hantavirus*, dato che esse esprimono i recettori integrinici β_3 e che sono poste in vicinanza delle cellule epiteliali. Esse possono anche servire come veicoli per il trasporto dei virioni attraverso i vasi linfatici ai linfonodi regionali, da dove, dopo un'ulteriore replicazione, i virioni possono raggiungere le cellule endoteliali (37). La replicazione degli *hantavirus* avviene nell'endotelio vascolare ma non sembra causare effetti citopatici diretti. In particolare, nei campioni biotici di rene e polmone ottenuti da pazienti con NE e HCPS rispettivamente, l'antigene virale era presente negli infiltrati infiammatori insieme a cellule che producono alti livelli di citochine, suggerendo che la replicazione virale è coinvolta nel danno tissutale insieme alla risposta immune. L'area peritubulare del nefrone distale è il sito principale dove si può rilevare un'aumentata espressione di diverse citochine e molecole endoteliali di adesione (44, 45).

La replicazione virale nelle cellule endoteliali induce l'attivazione del sistema immune, specialmente dei macrofagi e delle cellule T citotossiche. Le citochine infiammatorie e le chemochine prodotte dalla risposta immune innata antivirale possono agire come una lama a doppio taglio. Quando prodotte in elevata concentrazione esse possono contribuire al danno capillare.

A differenza di altri *virus* di febbri emorragiche, che inibiscono la maturazione delle cellule dendritiche infette, gli *hantavirus* inducono la loro maturazione e, perciò, elicitano una vigorosa risposta delle cellule T durante l'infezione acuta (46, 47). L'alto numero

di cellule T citotossiche può ulteriormente contribuire alla permeabilità vascolare producendo aumentate concentrazioni di ossido nitrico e *tumor necrosis factor* (TNF- α) (48).

È stato suggerito che un *pattern* misto Th1-Th2 di risposta immune, alti livelli di citochine proinfiammatorie e la loro insufficiente soppressione da parte di citochine regolatorie conducano all'effetto dannoso della risposta immune nei pazienti infetti con HFRS.

Perciò, la patogenesi delle malattie da *hantavirus* è probabile sia un complesso processo che include una risposta immune sbilanciata, la disfunzione piastrinica e una disregolazione della funzione di barriera delle cellule endoteliali (37, 41).

Inoltre, una predisposizione genetica verso una severa malattia HFRS si è vista essere correlata alla tipizzazione HLA, specialmente ai tipi HLA-B8 e HLA-DRB1*03 (49, 50).

DIAGNOSI E TRATTAMENTO

La diagnosi di HFRS e HCPS è basata su dati clinici ed epidemiologici e su *test* di laboratorio. I sintomi che dovrebbero mettere in allerta il medico per una possibile infezione da *hantavirus* sono febbre elevata, cefalea, dolore addominale e al dorso e segni patologici di laboratorio come leucocitosi, trombocitopenia, aumento della creatinemia, proteinuria ed ematuria. Tuttavia, è quasi impossibile diagnosticare un'infezione da *hantavirus* solo su basi cliniche, specialmente in casi con sintomatologia clinica lieve e moderata, dato che i segni precoci della malattia sono non-specifici (7, 36).

La diagnosi di laboratorio di infezione acuta da *hantavirus* si basa sulla sierologia dato che praticamente tutti i pazienti hanno anticorpi IgM e, di solito, anche IgG, presenti nel siero all'esordio dei sintomi.

I *test* sierologici più comunemente usati sono dosaggi *enzyme-linked immunoassorbent assay* (ELISA) indiretti di IgM e IgG o anche IgM *capture* ELISA, dotato di maggiore specificità rispetto agli ELISA indiretti. Dosaggi in immunofluorescenza indiretta (IFA) sono regolarmente utilizzati anche a scopo diagnostico ma presentano una più bassa specificità (51, 52). Inoltre è stato sviluppato ed è disponibile commercialmente un *test* rapido da 5 minuti, *user-friendly* e immunocromatografico, per il dosaggio degli anticorpi IgM (53, 54). L'infezione da *hantavirus* può essere anche confermata dal rilievo della presenza del genoma di *hantavirus* nei campioni di sangue o siero con metodica RT-PCR. Le RT-PCR, sia tradizionale che quantitativa, vengono utilizzate per evidenziare la viremia (55-57). Sebbene la presenza di viremia sia variabile, l'RNA virale può di solito

essere evidenziato se è disponibile un campione abbastanza precoce (entro il primo giorno dall'esordio dei sintomi). È stato anche suggerito che una più elevata viremia si trovi nelle infezioni da *hantavirus* più severe (DOBV, SNV, ANDV), in confronto con le infezioni più lievi, causate da PUUV (58-61). Inoltre, evidenziando l'RNA virale, l'infezione da *hantavirus* è stata confermata anche prima della comparsa degli anticorpi specifici (18, 58).

Allo stato attuale nessuna terapia specifica approvata dalla FDA è disponibile sia per HFRS che per HCPS e perciò il trattamento è principalmente di supporto. Viene raccomandato che i pazienti con HCPS e severa HFRS siano accolti in un'unità di terapia intensiva per uno stretto monitoraggio clinico e delle cure. Mantenere il bilancio idroelettrolitico e adeguati volumi circolatori è estremamente importante; devono pertanto essere accuratamente monitorizzati sia lo stato dei volumi sia la quantità della diuresi e la funzione renale per prevenire pericolose sovraidratazioni (in pazienti che sono oligo-anurici e con capillari permeabili). I pazienti con HFRS e con insufficienza renale severa possono presentare una severa ritenzione di fluidi sino all'edema polmonare, tale da richiedere il trattamento dialitico. Se sono presenti severa trombocitopenia e sanguinamenti può essere necessaria la trasfusione di piastrine. Nell'HCPS può essere cruciale l'ossigenoterapia e, quando necessario, la ventilazione meccanica, la gestione dei volumi e un appropriato uso di farmaci pressori per il sostegno del circolo (17, 36, 38).

CONCLUSIONI

L'infezione da *hantavirus* appartiene oggi al crescente gruppo di malattie infettive zoonotiche emergenti. Nelle passate ultime decadi, la conoscenza e la capacità di riconoscere un'infezione da *hantavirus* sono fortemente migliorate in tutto il mondo. Sia il numero che le dimensioni degli episodi epidemici da *hantavirus* sono andati incrementandosi. Questo potrebbe essere spiegato dall'aumentata consapevolezza clinica, dallo sviluppo di test più rapidi e sensibili, da un'intensiva ricerca di specie che fanno da *reservoir* e dal cambiamento delle condizioni climatiche. Gli *hantavirus* sono vecchi virus anche se molti di loro sono di recente o nuova scoperta; i cambiamenti ambientali possono alterare la distribuzione geografica, l'abbondanza e la dinamica delle specie

di roditori che sono i loro *carrier* e, in questo modo, l'epidemiologia delle malattie da *hantavirus*. Anche se oggi noi possiamo solo ipotizzare quanto estesi saranno i cambiamenti ambientali e climatici, le infezioni da *hantavirus* rimarranno una minaccia per la salute pubblica nel futuro. Perciò sono necessarie ulteriori ricerche sulla patogenesi delle malattie da *hantavirus*, sui mezzi diagnostici, sul trattamento e, inoltre, sullo sviluppo di vaccini.

RIASSUNTO

Gli Hantavirus sono virus emergenti, che inducono infezioni croniche persistenti nei loro piccoli ospiti mammiferi.

Quando questi virus vengono trasmessi all'uomo possono causare due differenti sindromi cliniche, la Febbre Emorragica con Sindrome Renale (HFRS) oppure la Sindrome Cardiopolmonare da Hantavirus (HCPS).

Negli ultimi anni è migliorata la nostra comprensione della epidemiologia, patogenesi e storia naturale di queste malattie virali.

Il numero di infezioni da virus Hantan registrate stanno aumentando in tutto il mondo e nuovi Hantavirus sono stati scoperti in molti paesi, rappresentando un problema di salute pubblica ed una preoccupazione diffusa a livello mondiale.

Si ritiene che il numero di infezioni da Hantavirus sia sottostimato a causa delle frequenti forme asintomatiche e lievi con sintomatologia aspecifica, oltre che per la mancanza di metodi diagnostici di laboratorio semplici e standardizzati.

In questa review vengono presentati i concetti attuali riguardo l'epidemiologia, l'ecologia, la presentazione clinica delle infezioni, la patogenesi, la diagnosi ed il trattamento dei quadri clinici associati a questi patogeni umani emergenti.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 412-41.
2. Khaiboullina SF, Morzunov SP, St Jeor SC. Hantaviruses: molecular biology, evolution and pathogenesis. *Curr Mol Med* 2005; 5: 773-90.
3. Klempa B. Hantaviruses and climate change. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 518-23.
4. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheiri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 653-61.
5. Plyusnin A, Morzunov SP. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 256: 47-75.
6. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1978; 137: 298-308.
7. Heyman P, Vaheiri A, Lundkvist A, Avsic-Zupanc T. Hantavirus infections in Europe: from virus carriers to a major public-health problem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 205-17.
8. Lee HW. Epidemiology and pathogenesis of haemorrhagic fever with renal syndrome. In: Elliot RM ed. *The Bunyaviridae*. New York, NY: Plenum Press 1996: 253-67.
9. Plyusnin A, Kruger DH, Lundkvist A. Hantavirus infections in Europe. *Adv Virus Res* 2001; 57: 105-36.
10. Avsic-Zupanc T, Xiao SY, Stojanovic R, Gligic A, van der Groen G, LeDuc JW. Characterization of Dobrava virus: a Hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J Med Virol* 1992; 38: 132-7.
11. Klempa B, Stanko M, Labuda M, Ulrich R, Meisel H, Kruger DH. Central European Dobrava Hantavirus isolate from a striped field mouse (*Apodemus agrarius*). *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2756-63.
12. Klempa B, Tkachenko EA, Dzagurova TK, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 617-25.
13. Sibold C, Ulrich R, Labuda M, et al. Dobrava hantavirus causes hemorrhagic fever with renal syndrome in central Europe and is carried by two different *Apodemus* mice species. *J Med Virol* 2001; 63: 158-67.
14. Sjolander KB, Golovljova I, Vasilenko V, Plyusnin A, Lundkvist A. Serological divergence of Dobrava and Saaremaa hantaviruses: evidence for two distinct serotypes. *Epidemiol Infect* 2002; 128: 99-103.
15. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993; 262: 914-7.
16. Johnson KM. Hantaviruses: history and overview. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 256: 1-14.
17. Jonsson CB, Hooper J, Mertz G. Treatment of hantavirus pulmonary syndrome. *Antiviral Res* 2008; 78: 162-9.
18. Ferres M, Vial P, Marco C, et al. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *J Infect Dis* 2007; 195: 1563-71.
19. Martinez VP, Bellomo C, San Juan J, et al. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1848-53.
20. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, Lopez NM, Rossi CM, Rabinovich RD. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* 1998; 241: 323-30.
21. Arminen B, Pascale JM, Bayard V, et al. High seroprevalence of hantavirus infection on the Azuero peninsula of Panama. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 682-7.
22. Childs JE, Glass GE, Korch GW, LeDuc JW. Effects of hantaviral infection on survival, growth and fertility in wild rat (*Rattus norvegicus*) populations of Baltimore, Maryland. *J Wildl Dis* 1989; 25: 469-76.
23. Douglass RJ, Calisher CH, Wagoner KD, Mills JN. Sin Nombre virus infection of deer mice in Montana: characteristics of newly infected mice, incidence, and temporal pattern of infection. *J Wildl Dis* 2007; 43: 12-22.
24. Douron E, Moriniere B, Matheron S, et al. HFRS after a wild rodent bite in the Haute-Savoie--and risk of exposure to Hantaan-like virus in a Paris laboratory. *Lancet* 1984; 1: 676-7.
25. Enria D, Padula P, Segura EL, Pini N, Edelstein A, Posse CR. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina* 1996; 56: 709-11.
26. Wells RM, Sosa Estani S, Yadon ZE, et al. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 171-4.
27. Clement J, Underwood P, Ward D, Pilaski J, LeDuc J. Hantavirus outbreak during military manoeuvres in Germany. *Lancet* 1996; 347: 336.
28. Deutz A, Fuchs K, Nowotny N, et al. [Sero-epidemiological studies of zoonotic infections in hunters--comparative analysis with veterinarians, farmers, and abattoir workers]. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115 (Suppl. 3): 61-7.
29. Vapalahti K, Paunio M, Brummer-Korvenkontio M, Vaheiri A, Vapalahti O. Puumala virus infections in Finland: increased occupational risk for farmers. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 1142-51.
30. Avsic-Zupanc T, Likar M, Novakovi S, et al. Evidence of the presence of two hantaviruses in Slovenia, Yugoslavia. *Arch Virol* 1990; Suppl. 1: 87-94.
31. Avsic-Zupanc T, Petrovec M, Furlan P, Kaps R, Elgh F, Lundkvist A. Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Dolenjska region of Slovenia--a 10-year survey. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 860-5.
32. Pal E, Strle F, Avsic-Zupanc T. Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Pomurje region of Slovenia--an 18-year survey. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 398-405.
33. Radosevic Z, Mohacek I. The problem of nephropathia epidemica Myhrman-Zetterholm in relation to acute interstitial nephritis. *Acta Med Scand* 1954; 149: 221-8.
34. Avsic-Zupanc T, Nemirov K, Petrovec M, et al. Genetic analysis of wild-type Dobrava hantavirus in Slovenia: co-existence of two distinct genetic lineages within the same natural focus. *J Gen Virol* 2000; 81: 1747-55.
35. Korva M, Duh D, Puterle A, Trilar T, Zupanc TA. First molecular evidence of Tula hantavirus in *Microtus voles* in Slovenia. *Virus Res* 2009; 144: 318-22.
36. Linderholm M, Elgh F. Clinical characteristics of hantavirus infections on the Eurasian continent. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 256: 135-51.
37. Schonrich G, Rang A, Lutteke N, Raftery MJ, Charbonnel N, Ulrich RG. Hantavirus-induced immunity in rodent reservoirs and humans. *Immunol Rev* 2008; 225: 163-89.
38. Enria DA, Briggiler AM, Pini N, Levis S. Clinical manifestations of New World hantaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 256: 117-34.
39. Hjelle B, Goade D, Torrez-Martinez N, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, renal insufficiency, and myositis associated with infection by Bayou hantavirus. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 495-500.
40. Kanerva M, Paakkala A, Mustonen J, Paakkala T, Lahtela J, Pasternack A. Pulmonary involvement in nephropathia epidemica: radiological findings and their clinical correlations. *Clin Nephrol* 1996; 46: 369-78.
41. Mackow ER, Gavrilovskaya IN. Hantavirus regulation of endothelial cell functions. *Thromb Haemost* 2009; 102: 1030-41.
42. Vapalahti O, Lundkvist A, Vaheiri A. Human immune response, host genetics, and severity of disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 256: 153-69.
43. Gavrilovskaya IN, Brown EJ, Ginsberg MH, Mackow ER. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fe-

- ver with renal syndrome is mediated by beta3 integrins. *J Virol* 1999; 73: 3951-9.
44. Mori M, Rothman AL, Kurane I, et al. High levels of cytokine-producing cells in the lung tissues of patients with fatal hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 1999; 179: 295-302.
 45. Temonen M, Mustonen J, Helin H, Pasternack A, Vaehri A, Holthofer H. Cytokines, adhesion molecules, and cellular infiltration in nephropathia epidemica kidneys: an immunohistochemical study. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 78: 47-55.
 46. Kilpatrick ED, Terajima M, Koster FT, Catalina MD, Cruz J, Ennis FA. Role of specific CD8+ T cells in the severity of a fulminant zoonotic viral hemorrhagic fever, hantavirus pulmonary syndrome. *J Immunol* 2004; 172: 3297-304.
 47. Terajima M, Hayasaka D, Maeda K, Ennis FA. Immunopathogenesis of hantavirus pulmonary syndrome and hemorrhagic fever with renal syndrome: Do CD8+ T cells trigger capillary leakage in viral hemorrhagic fevers? *Immunol Lett* 2007; 113: 117-20.
 48. Linderholm M, Groeneveld PH, Tarnvik A. Increased production of nitric oxide in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome--relation to arterial hypotension and tumor necrosis factor. *Infection* 1996; 24: 337-40.
 49. Makela S, Mustonen J, Ala-Houhala I, et al. Human leukocyte antigen-B8-DR3 is a more important risk factor for severe Puumala hantavirus infection than the tumor necrosis factor-alpha(-308) G/A polymorphism. *J Infect Dis* 2002; 186: 843-6.
 50. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, et al. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Kidney Int* 1996; 49: 217-21.
 51. Kallio-Kokko H, Vapalahti O, Lundkvist A, Vaehri A. Evaluation of Puumala virus IgG and IgM enzyme immunoassays based on recombinant baculovirus-expressed nucleocapsid protein for early nephropathia epidemica diagnosis. *Clin Diagn Virol* 1998; 10: 83-90.
 52. Kruger DH, Ulrich R, Lundkvist AA. Hantavirus infections and their prevention. *Microbes Infect* 2001; 3: 1129-44.
 53. Hjelle B, Jenison S, Torrez-Martinez N, et al. Rapid and specific detection of Sin Nombre virus antibodies in patients with hantavirus pulmonary syndrome by a strip immunoblot assay suitable for field diagnosis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 600-8.
 54. Hujakka H, Koistinen V, Kuronen I, et al. Diagnostic rapid tests for acute hantavirus infections: specific tests for Hantaan, Dobrava and Puumala viruses versus a hantavirus combination test. *J Virol Methods* 2003; 108: 117-22.
 55. Ahn C, Cho JT, Lee JG, et al. Detection of Hantaan and Seoul viruses by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) in renal syndrome patients with hemorrhagic fever. *Clin Nephrol* 2000; 53: 79-89.
 56. Aitichou M, Saleh SS, McElroy AK, Schmaljohn C, Ibrahim MS. Identification of Dobrava, Hantaan, Seoul, and Puumala viruses by one-step real-time RT-PCR. *J Virol Methods* 2005; 124: 21-6.
 57. Hjelle B, Spiropoulou CF, Torrez-Martinez N, Morzunov S, Peters CJ, Nichol ST. Detection of Muerto Canyon virus RNA in peripheral blood mononuclear cells from patients with hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 1994; 170: 1013-7.
 58. Evander M, Eriksson I, Pettersson L, et al. Puumala hantavirus viremia diagnosed by real-time reverse transcriptase PCR using samples from patients with hemorrhagic fever and renal syndrome. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2491-7.
 59. Saksida A, Duh D, Korva M, Avsic-Zupanc T. Dobrava virus RNA load in patients who have hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 2008; 197: 681-5.
 60. Terajima M, Hendershot JD 3rd, Kariwa H, et al. High levels of viremia in patients with the Hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 1999; 180: 2030-4.
 61. Xiao R, Yang S, Koster F, Ye C, Stidley C, Hjelle B. Sin Nombre viral RNA load in patients with hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Infect Dis* 2006; 194: 1403-9.