

È trascorso un secolo dalla pandemia influenzale che uccise 100 milioni di persone nel mondo, quasi il 5% della popolazione dell'epoca. Il virus è stato analizzato tra il 1995 e il 2005: quando l'immunità al virus H1N1 diminuirà potrebbe ricomparire

# La Spagnola, 100 anni fa Ma può accadere ancora

Prof. **Umberto Tirelli**

**Q**uest'anno cade il centenario di un autentico cataclisma: una pandemia influenzale che ha ucciso da 50 a 100 milioni di persone nel mondo (il 3-5% della popolazione mondiale dell'epoca), probabilmente il singolo evento più letale mai registrato nella storia umana: la cosiddetta "Spagnola", che causò più vittime della peste nera del XIV secolo. È un evento che vale la pena ricordare, poiché le prove suggeriscono che potrebbe accadere ancora, e il New England Journal of Medicine del 13 dicembre 2018 ne ha analizzato la storia in prospettiva e l'abbiamo qui riportata.

Ma perché si chiama spagnola? Il paziente zero secondo la ricostruzione più accreditata della pandemia del virus influenzale di ceppo H1N1 era uno statunitense che si ammalò mentre era arruolato come cuoco in un campo militare nel Kansas. Da qui l'epidemia tramite i soldati statunitensi impegnati a combattere nella I Guerra Mondiale si diffuse presto in Europa, ma i giornali che si occupavano della guerra si impegnarono affinché le popolazioni non venissero a sapere di questa ulteriore tragedia che si aggiungeva al conflitto. In effetti i giornali che ne parlarono per primi furono quelli della Spagna, paese neutrale che non partecipava alla guerra e da qui l'appellativo di influenza spagnola.

All'inizio tutto è passato inosservato e da qualche parte nel mondo un altrimenti innocuo virus gastroenterico degli uccelli acquatici selvatici (anatre e oche) è mutato per gli esseri

umani e ha iniziato a causare infezioni respiratorie. Il virus aveva un basso tasso di mortalità ma si diffuse gradualmente intorno al globo. Ma la pandemia cominciò a crescere esponenzialmente, fino ad uccidere 675.000 americani, una percentuale della popolazione equivalente a 2,15 milioni di persone oggi.

Ma cosa è successo? Gli scienziati hanno trascorso un intero secolo cercando le risposte. Tra il 1995 e 2005, le sequenze di RNA virali dai tessuti autoptici conservati da un cadavere congelato sono state completamente sequenziate, e il virus è stato ricostruito per mezzo di tecniche genetiche. Studi autoptici e studi su animali da esperimento hanno rivelato che il virus del 1918 differiva significativamente dagli altri virus dell'influenza umana e animale.

## LA RISPOSTA

Ha indotto un effetto aberrante sulla risposta immunitaria in parte a causa di una intrinseca virulenza della proteina H1 di emoagglutinina (HA) ed era altamente patogeno, con una rapida insufficienza respiratoria progressiva e la morte avveniva attraverso una tempesta di citochine cioè una reazione eccessiva del sistema immunitario dell'organismo.

Tra le molte lezioni apprese da questa pandemia mortale, ce ne sono alcune di particolare importanza.

Primo: il progenitore del 1918-20 è molto simile al contemporaneo virus A dell'influenza aviaria, e questi presumibilmente continueranno ad esistere anche nel futuro e saranno in grado di ricomparire

quando l'immunità della popolazione umana al virus dell'influenza H1N1 diminuirà. Inoltre, 4 degli altri 15 esistenti HA (H6, H7, H10, e H15) sono, come il virus H1 del 1918-20, altamente patogeni nei mammiferi e potrebbero potenzialmente causare una simile pandemia. Nessuno di questi segmenti genici patogeni può essere sradicato in natura, e alcuni inevitabilmente appariranno nei futuri virus pandemici.

Secondo: dobbiamo dare la priorità all'ottimizzazione della nostra terapia e alle armi di prevenzione. Ora abbiamo farmaci antivirali moderatamente efficaci, antibiotici e due vaccini contro il pneumococco. Ma non abbiamo vaccini contro la maggior parte degli altri batteri che causano l'influenza, come *S. pyogenes* e *Staph. aureus*. Nella pandemia del 1918-20, quasi tutti i batteri che colonizzavano le vie respiratorie erano potenziali killer, inclusi i batteri gram-negativi come i meningococchi in assenza di meningite o meningococcemia.

In terzo luogo, la possibilità che più di 2 milioni di persone negli USA potrebbero improvvisamente necessitare di cure intensive con il supporto ventilatorio è uno spaventoso promemoria delle sfide di una pandemia influenzale. Ovviamente, la capacità di una terapia intensiva per affrontare una tale pandemia non esiste, infatti è altamente improbabile che un paese abbia una scorta tale di ventilatori, antibiotici, antivirali e altri materiali necessari per prevenire le morti di massa di persone come nella pandemia del 1918-20.

## LO SCENARIO

L'onere di prevenire l'infezione e la trasmissione dell'infezione, nonché quella di gestire le cure di milioni di persone con una malattia severa, ricade sulla medicina pubblica e sui medici.

Uno scenario simile al 1918-20 è difficile da immaginare in un paese di quasi 330 milioni di persone come gli Stati Uniti o come l'Europa. Nel 1918-20, circa il 98% delle perso-

ne infette presentavano i tipici sintomi della malattia influenzale senza complicazioni, non dissimili da quelli che riscontriamo oggi e sono guariti in una settimana o due. Nell'altro 2% invece si è avuto un improvviso coinvolgimento delle vie respiratorie inferiori dopo diversi giorni, che spesso progrediva così rapidamente che solo un trattamento di emergenza sa-

rebbe stato un salvavita. Come possiamo identificare i pochi pazienti che avrebbero avuto una rapida progressione tra i tanti che sarebbero guariti senza cure speciali? Informazioni epidemiologiche sono utili: in tutte le pandemie influenzali, compresa quella nel 1918-20, i gruppi a più alto rischio per gravi o esiti fatali sono stati i neonati e bambini piccoli, gli anziani, le donne incinte, e persone di ogni età con condizioni croniche quali malattie respiratorie o malattie cardiache, malattie renali, o diabete.

Ma anche gli altri erano a rischio. Nel 1918, gli adulti sani tra i 20 e i 40 anni avevano una mortalità molto alta, un fenomeno ancora inspiegabile, che sottolinea la capacità dell'influenza di sorprendere ma che probabilmente, come già detto, dipen-

devano da una eccessiva risposta del sistema immunitario con una tempesta di citochine. Non ci sono soluzioni facili per contenere una tale eventuale pandemia. Abbiamo bisogno di vaccini antinfluenzali "universali" che possono ampiamente proteggerci da qualsiasi virus influenzale di tipo A. Ma dal momento che la genetica dei futuri virus influenzali non può essere prevista, lo sviluppo di un vaccino universale veramente protettivo sarà una sfida significativa che non è ancora stata soddisfatta. Speriamo che la pandemia del 1918-20 ci serva di lezione aiutandoci a pianificare per le future pandemie ad alto tasso di mortalità.

*utirelli@cro.it*

[www.umbertotirelli.it](http://www.umbertotirelli.it)

[www.tirellimedical.it](http://www.tirellimedical.it)



La copertura vaccinale è uno strumento fondamentale contro le pandemie. Nel tondo, il prof. **Umberto Tirelli**

**OGGI ABBIAMO ANTIVIRALI EFFICACI MA NON VACCINI CONTRO LA MAGGIOR PARTE DEI BATTERI CHE CAUSANO LE INFLUENZE**

**I GRUPPI PIÙ A RISCHIO SONO I BIMBI PICCOLI, GLI ANZIANI, LE DONNE INCINTE E CHI HA MALATTIE CRONICHE RESPIRATORIE O RENALI**

