

Malattie trasmesse da vettori

Arbovirosi

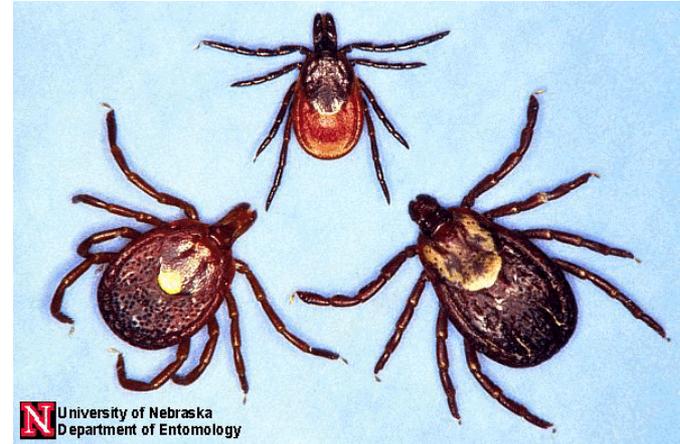
ARthropode BORne VIRUS

- Virus:
 - Flavivirus
 - West Nile Virus
 - TBEV
 - Usutu
 - Dengue
 - Febbre gialla
 - Zika
 - Togavirus - Alphavirus
 - Chikungunya
 - EEE, WEE, e VEE (vet.)
 - Bunyavirus
 - CCHF
 - Toscana Virus
 - Sicilia Virus
 - Reovirus
 - Blutongue (vet.)
- Artropodi:
 - Zanzare
 - Flebotomi/Pappataci
 - Zecche

Esempi di vettori Artropodi



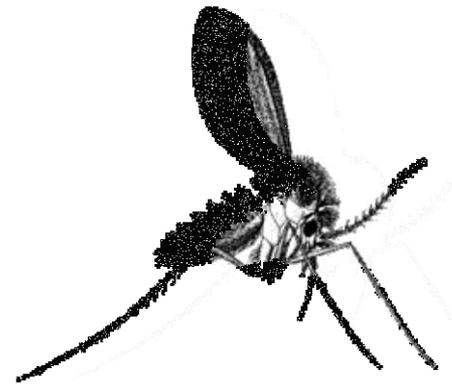
Aedes Aegypti



Assorted Ticks



Zanzara Culex



Phlebotmine Sandfly

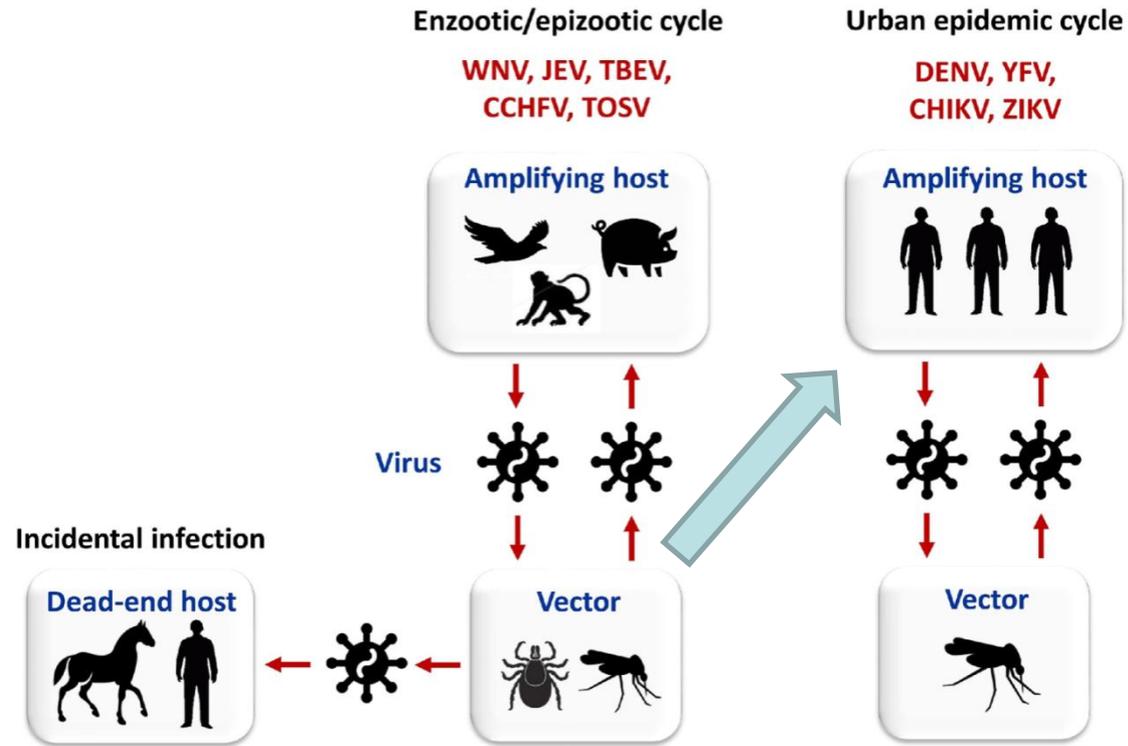
Serbatoi animali

In molti casi, il serbatoio non è noto. Sono implicati come serbatoi:

Uccelli	Encefalite Giapponese, encefalite di St Louis, EEE, WEE
Maiali	Encefalite Giapponese
Scimmie	Febbre gialla, Chikungunya
Roditori	VEE, TBE

Cicli di trasmissione

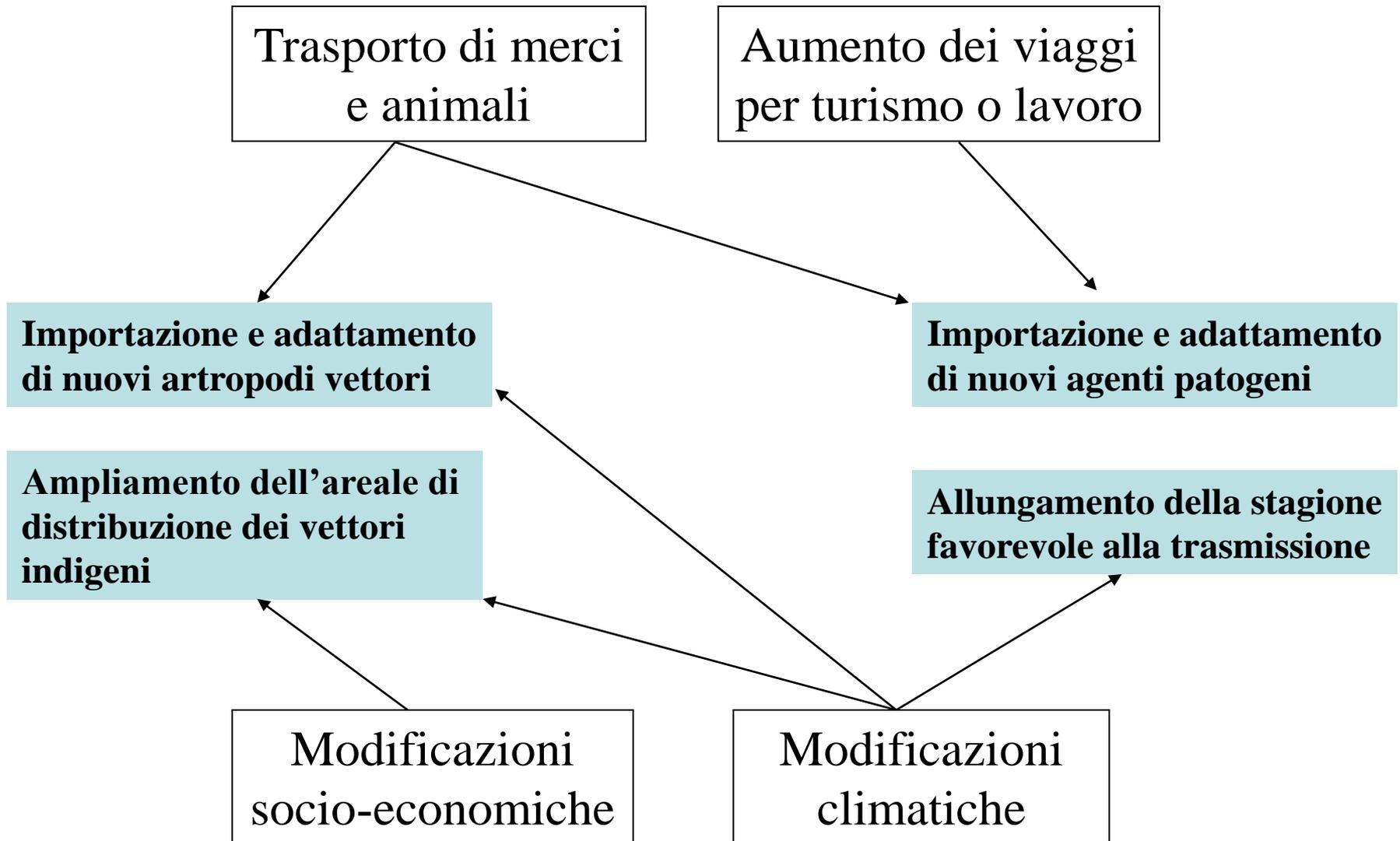
- **uomo - artropode - uomo**
 - Dengue, febbre gialla urbana.
 - Il serbatoio può essere l'uomo o l'artropode vettore.
 - In quest'ultimo può aver luogo la trasmissione transovarica.
- **Animale - artropode vettore - uomo**
 - e.g. encefalite giapponese, EEE, WEE, febbre gialla selvatica.
 - Il serbatoio è un animale.
 - Il virus viene mantenuto in natura in un ciclo che coinvolge l'artropode vettore e l'animale. L'uomo si infetta accidentalmente.
- Entrambi i cicli sono presenti per alcuni arbovirus come la febbre gialla e Chikungunya.



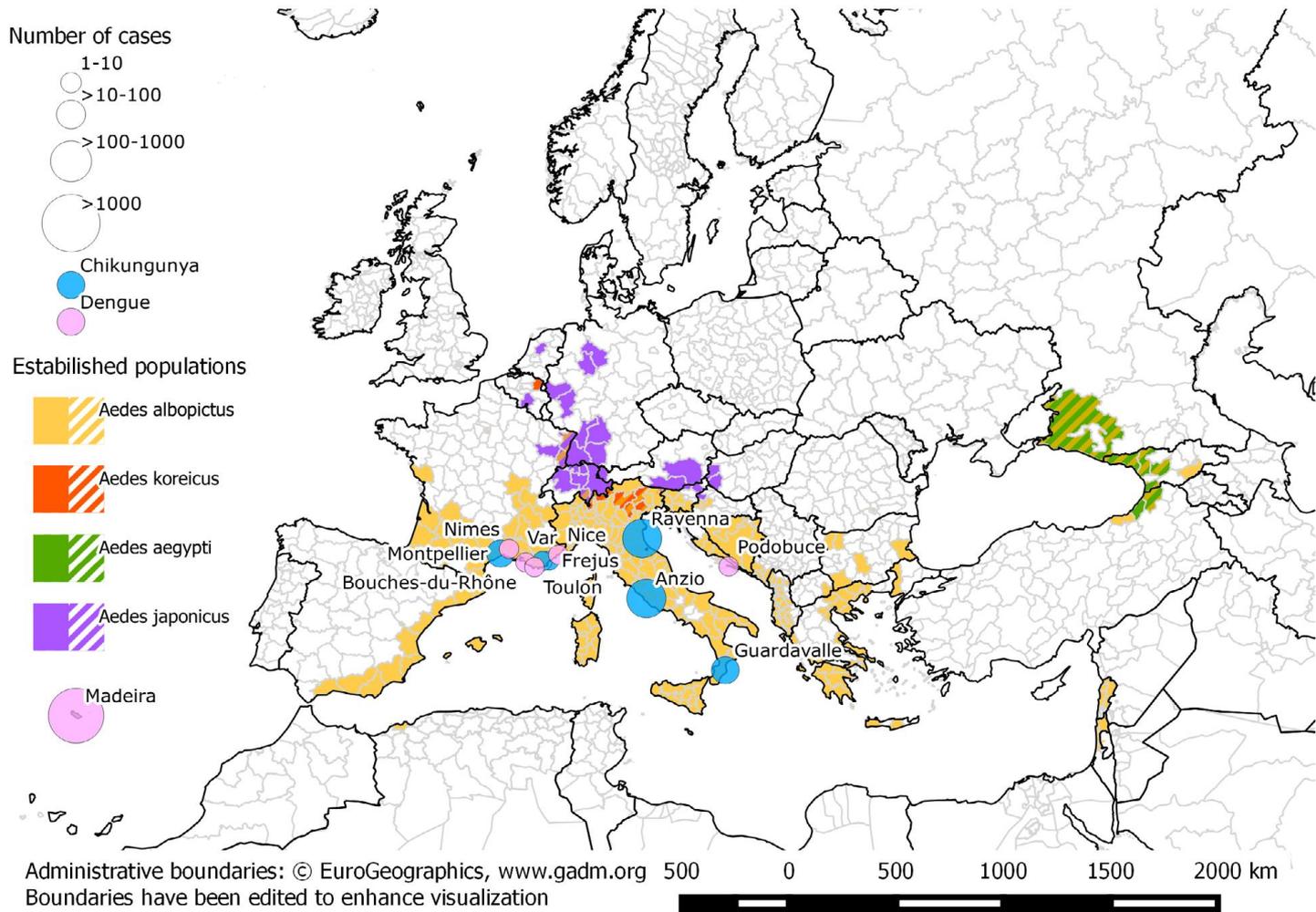
Variabili che condizionano il ciclo

- Modificazioni climatiche
- Modificazioni socio-economiche
- Trasporto di merci e animali
- Velocità delle comunicazioni
- Aumento dei viaggi per turismo o lavoro

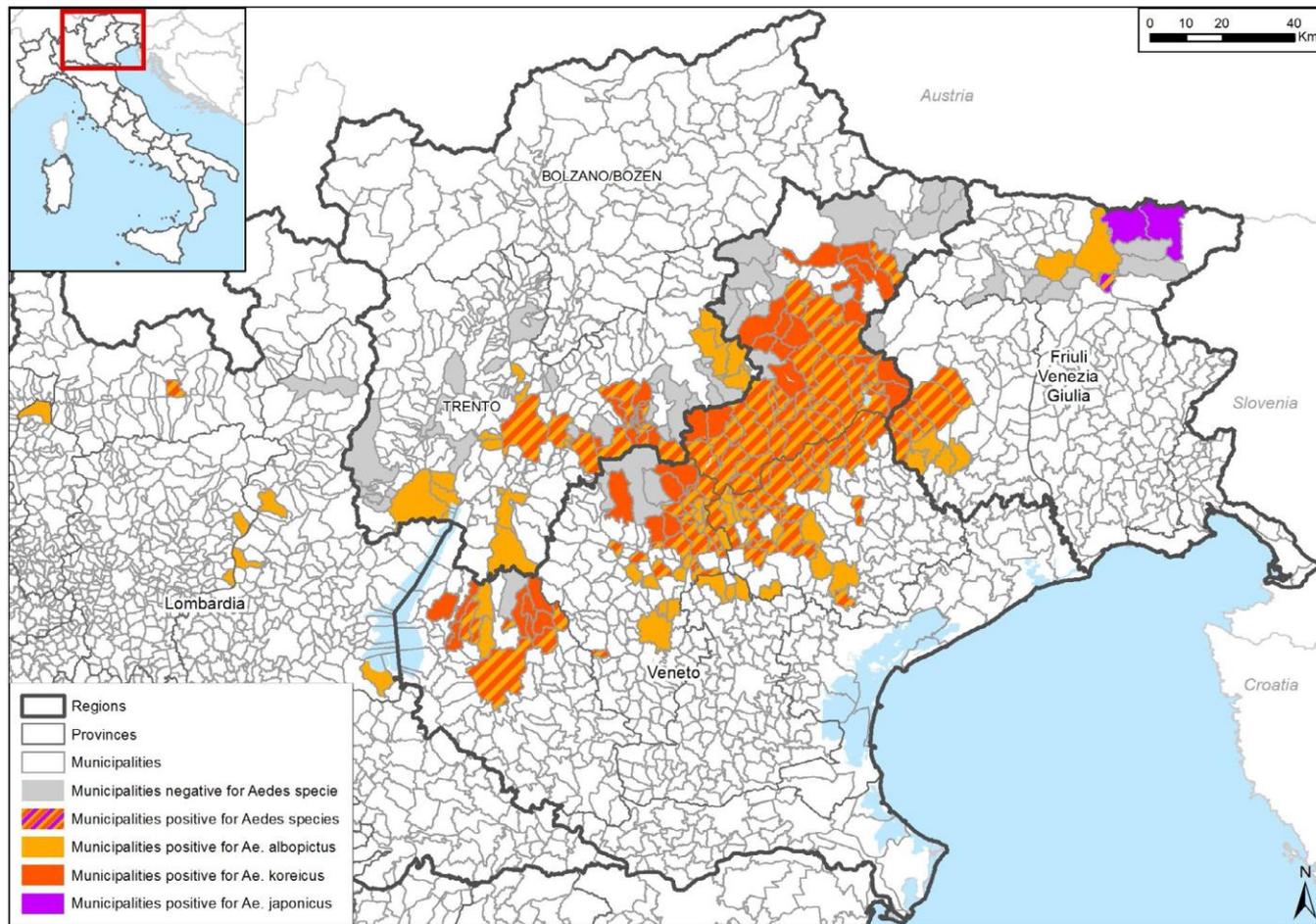
Variabili che condizionano il ciclo



Vettori & virus



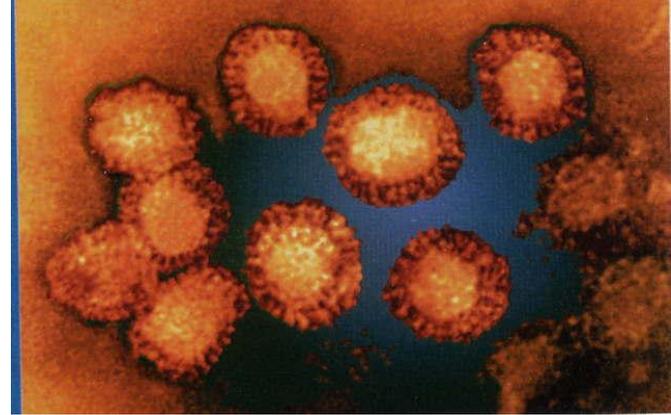
Nuovi vettori



Vie di ingresso di un arbovirus

- Paziente infetto: epidemia di Chikungunya in Emilia Romagna, 2007
- Animale infetto: uccelli migratori e West Nile Virus in Europa
- Vettore infetto: epidemia di West Nile negli USA (?)

West Nile Virus



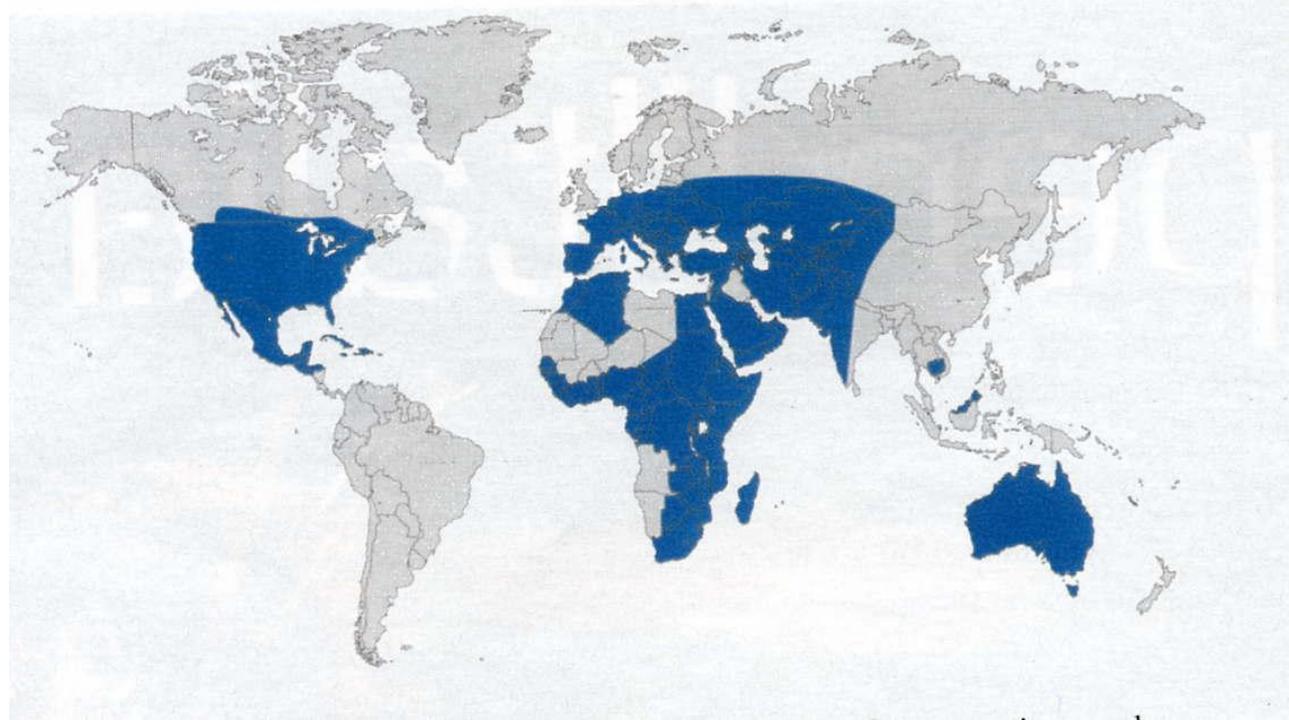
- **Lineage 1 – EU, Isr./USA, AUS, Africa**
- **Lineage 2 – Africa Centr.**
- Lineage 3 – EU. Centr
- Lineage 4 - Caucaso
- Lineage 5 - India

.....



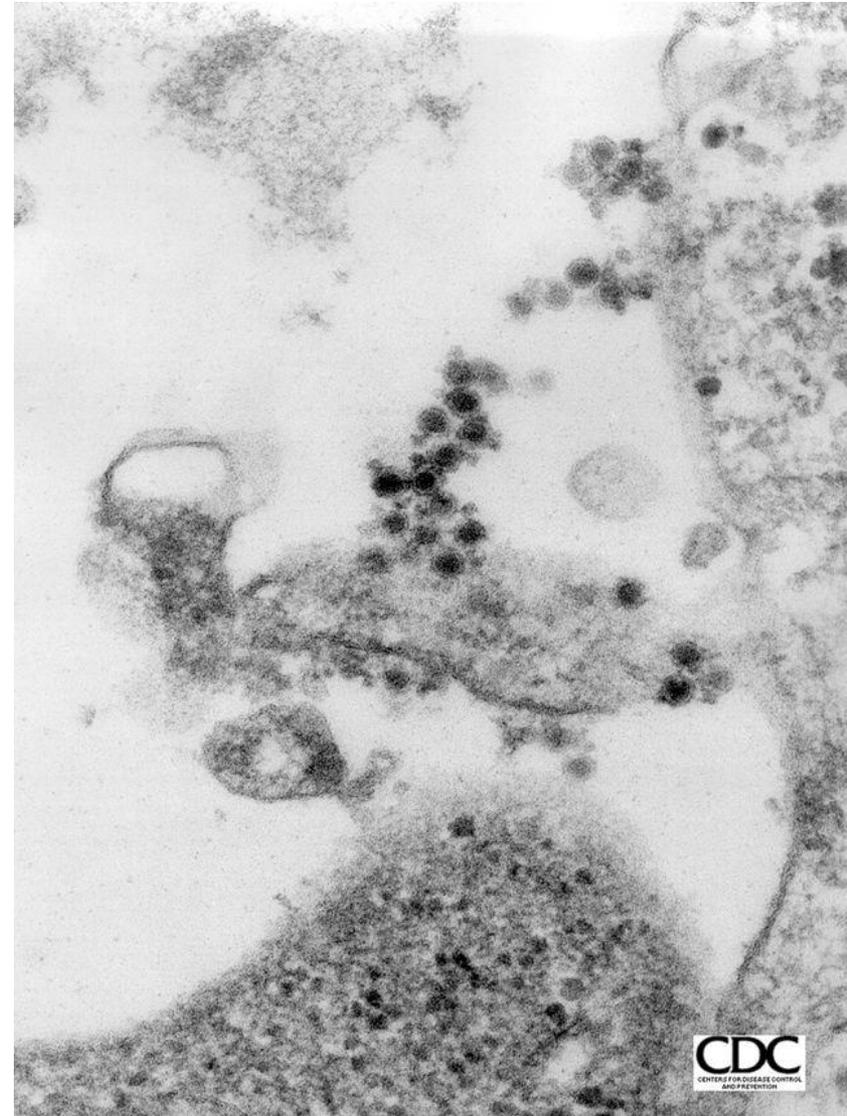
© - josef hlasek
www.hlasek.com
Culex pipiens dd2787

Culex pipiens

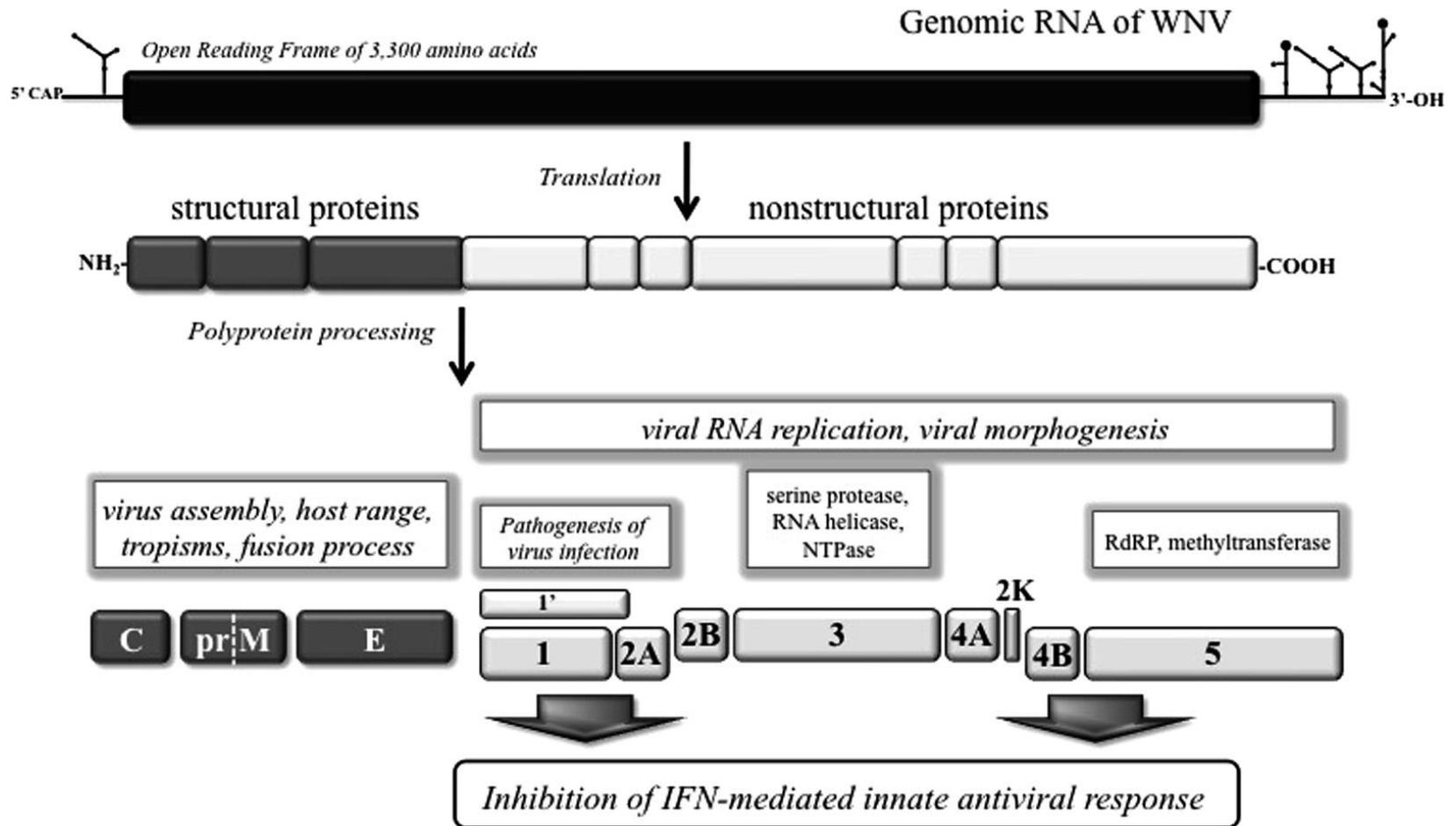


West Nile Virus

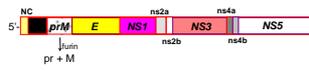
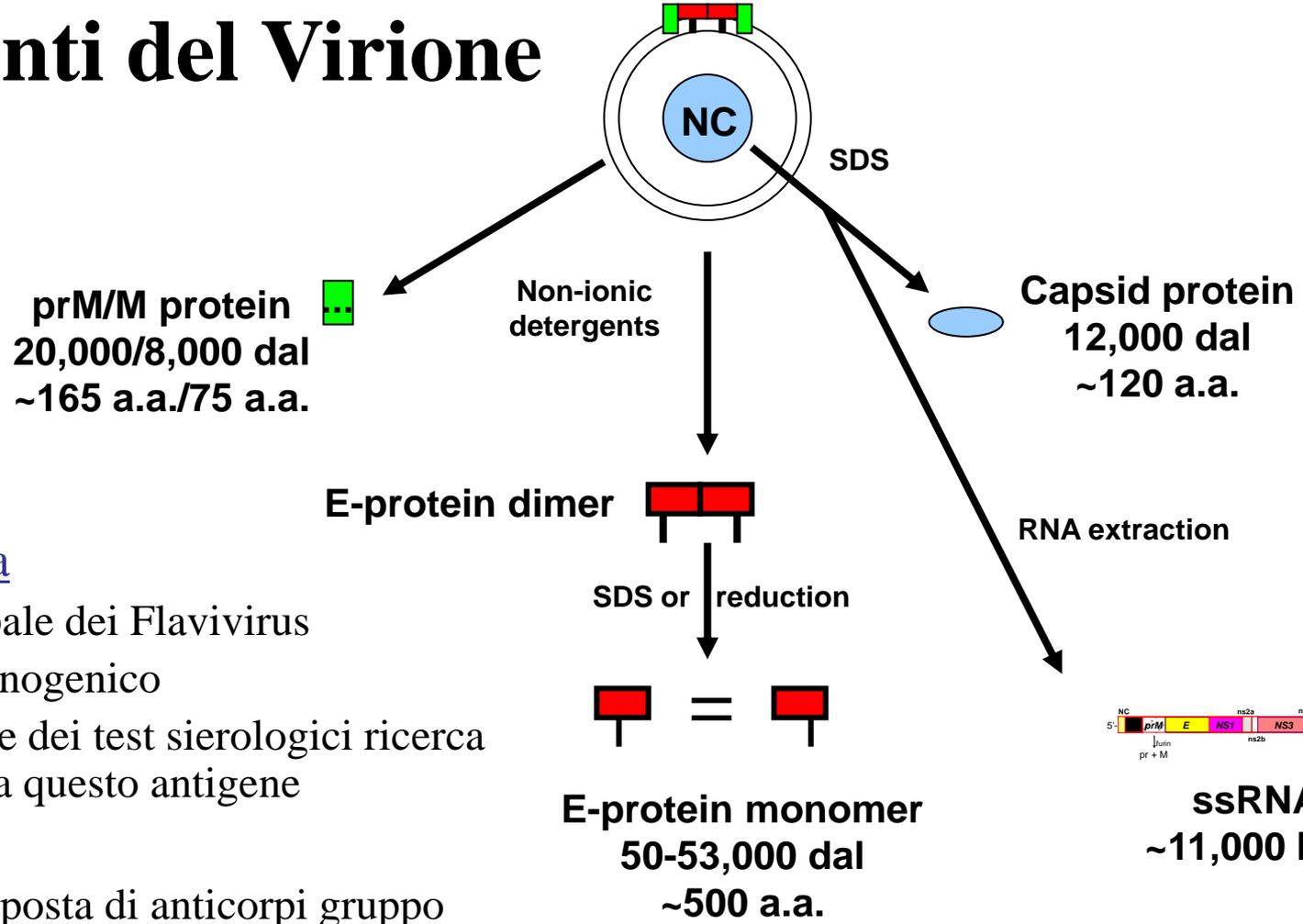
- **Famiglia:** Flaviviridae
- **Genere:** Flavivirus, Complesso Antigenico della Encefalite giapponese
- **Il Complesso include:** virus Alfuy, Cacipacore, *Encefalite giapponese*, Koutango, Kunjin, Encefalite della Murray Valley, *Encefalite di St. Louis*, Rocio, Stratford, *Usutu*, *West Nile*, e Yaounde.
- **Flaviviruses:** dimensioni simili (40-60nm), dotati di mantello, nucleocapside a simmetria icosaedrica, genoma a RNA+ a singola catena di circa 10,000-11,000 basi),



Genoma virale



Componenti del Virione



➤ E-glicoproteina

- ✓ Antigene principale dei Flavivirus
 - ✓ molto immunogenico
 - ✓ La gran parte dei test sierologici ricerca la reattività a questo antigene

➤ Capside

- ✓ Induce la risposta di anticorpi gruppo specifici

➤ M-proteina

- ✓ Molto piccola (75 a.a.)
- ✓ Inserita nella membrana del mantello virale
- ✓ Non è molto immunogenica.

Infezioni da Virus West Nile

- Il periodo di incubazione è di 3–15 giorni
- La viremia si ha entro 1-3 giorni e può durare fino a 11 giorni.
- La maggior parte dei casi è asintomatica, nel 15–20% dei casi si osserva una forma febbrile simil-influenzale che può durare 2-5 giorni. Un rash, maculopapulare, può essere presente nel 25–50% dei casi.
- Forme con interessamento neurologico come meningiti, meningoencefaliti o paralisi flaccida acuta possono verificarsi nell'1% delle infezioni.
- La letalità nelle forme neurologiche è di circa il 10% ed è associata ad età avanzata o a co-morbidità. Nelle epidemie recenti la letalità nei pazienti ospedalizzati era di:
 - 4% in Romania (1996)
 - 12% a New York (1999)
 - 14% in Israele (2000)
 - 17% in Grecia (2010).

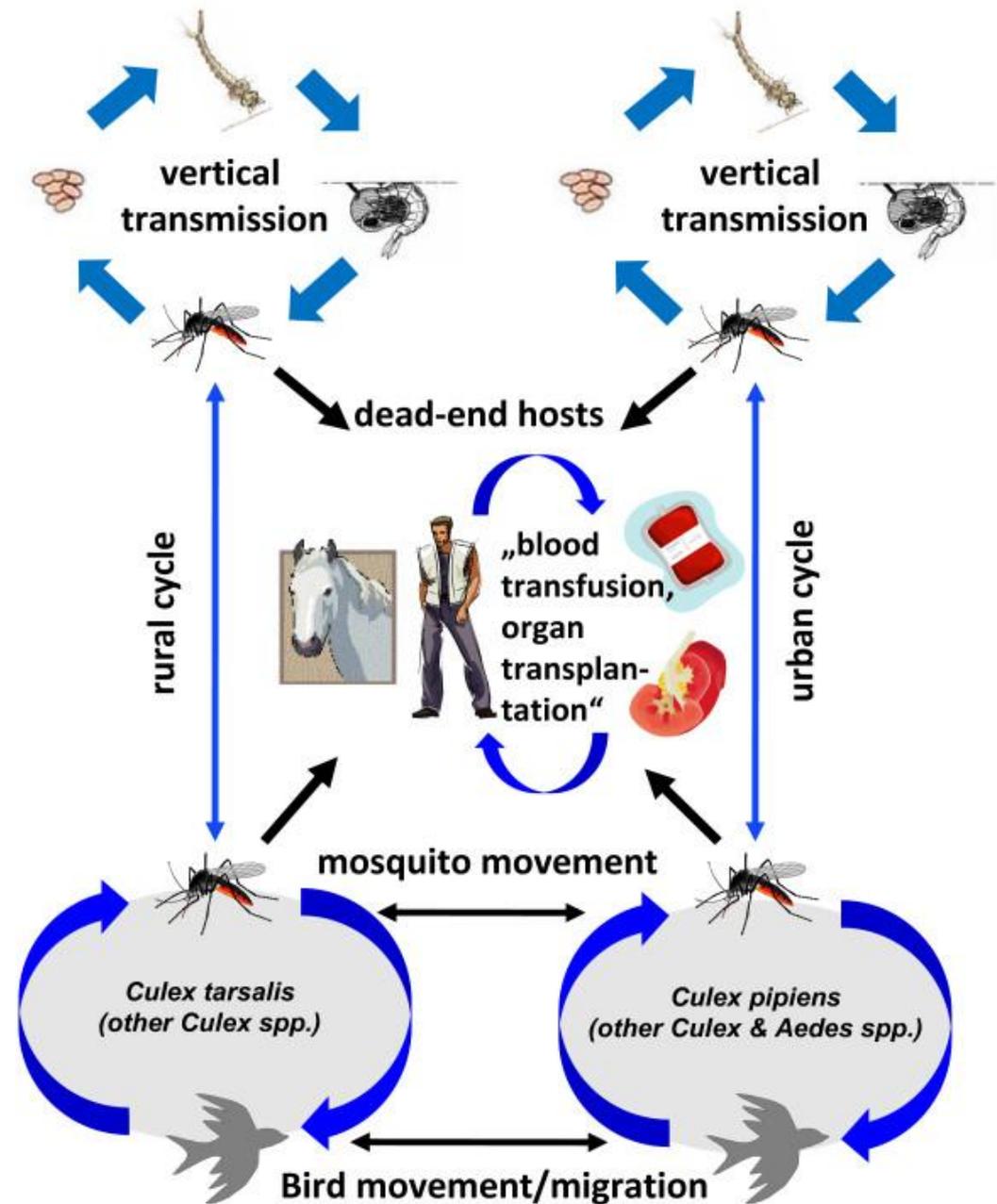
West Nile Virus

- Vettori

- Zanzare del genere ***Culex***
- Altre zanzare (*Aedes*, *Anopheles*, *Aedomya*, ecc)
- Zecche (*Hyalomma*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, ecc)

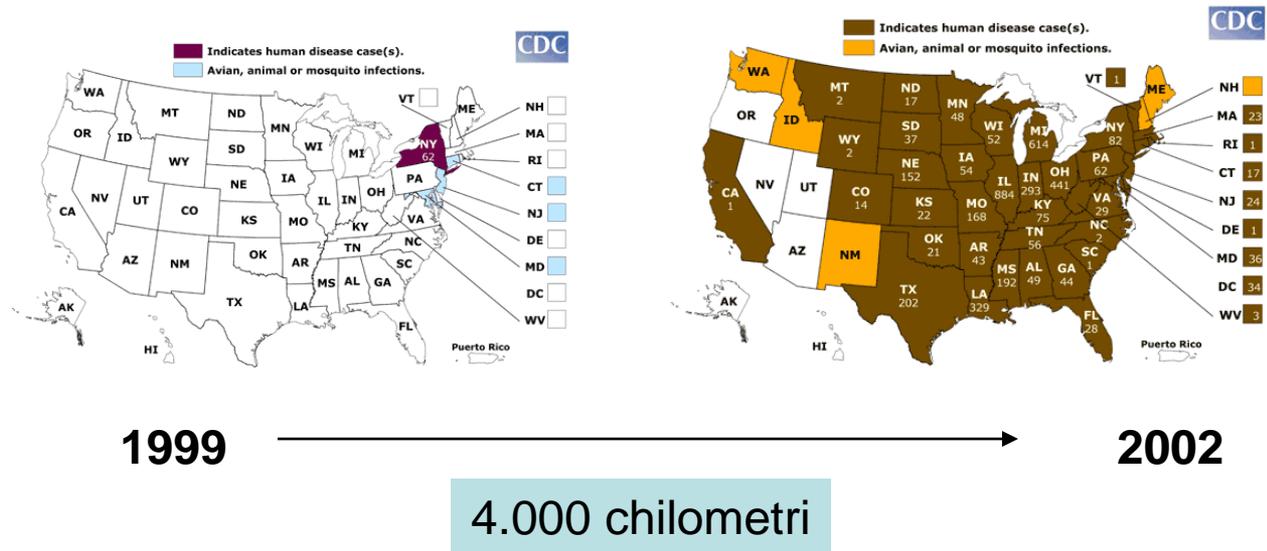
- Ospiti

- **Uccelli (Passeriformi)**
- Roditori
- Rane



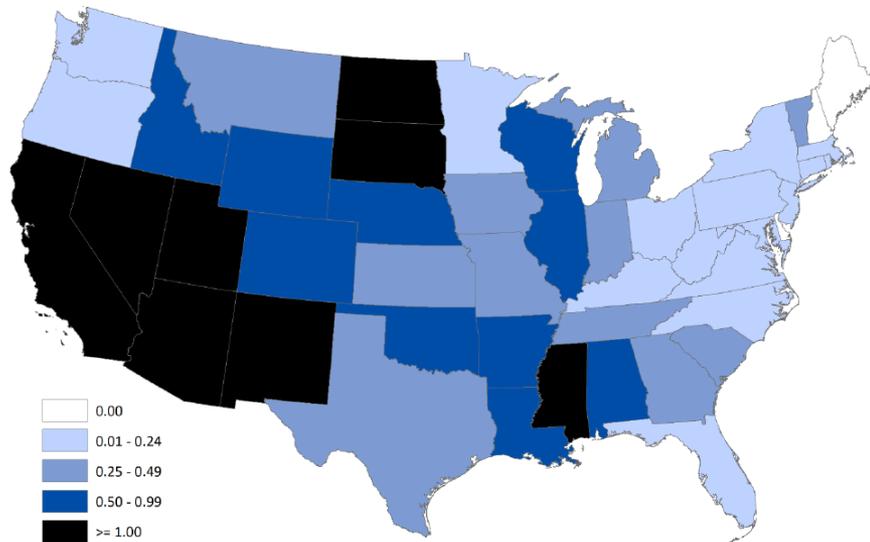
West Nile Virus negli USA

Anno	N° specie zanzare WNV +
1999	3
2000	8
2001	20
2002	35
2003	43

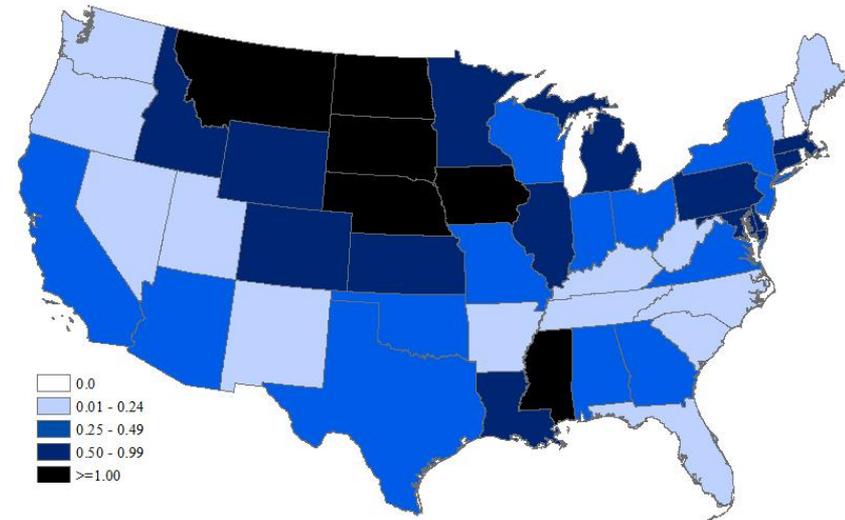


Incidenza delle forme neuroinvasive da WNV (x100,000) negli USA 2017 - 2018

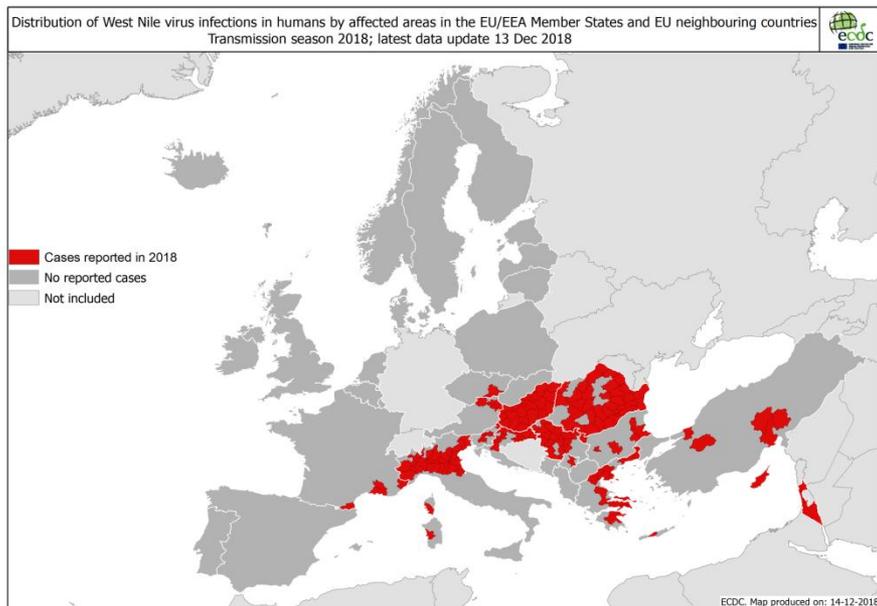
2017



2018

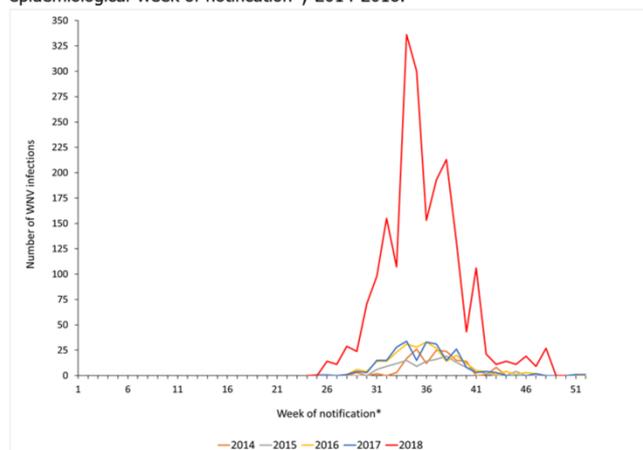


WNV in Europa 2018



- Indagini sierologiche hanno dimostrato la circolazione di WNV negli anni '50.
- La prima epidemia nell'uomo è stata riscontrata 1962–1963 in Camargue, nella Francia meridionale
- Nel 1996 si è verificata la prima importante epidemia di WNV in Europa, con circa 400 casi in Romania.
- Nel 2018, al 29 Novembre, gli Stati Membri dell'EU hanno riportato 1.503 casi umani, 181 morti
 - Italia (577),
 - Grecia (311),
 - Romania (277),
 - Ungheria (214),
 - Croazia (53),
 - Francia (27),
 - Austria (20),
 - Bulgaria (15),
- Nei paesi europei non EU sono stati registrati 561 casi umani:
 - Serbia (415),
 - Israele (128),
- Le morti da WNV sono state 181:
 - Grecia (47),
 - Italia (46),
 - Romania (43),
 - Serbia (35)

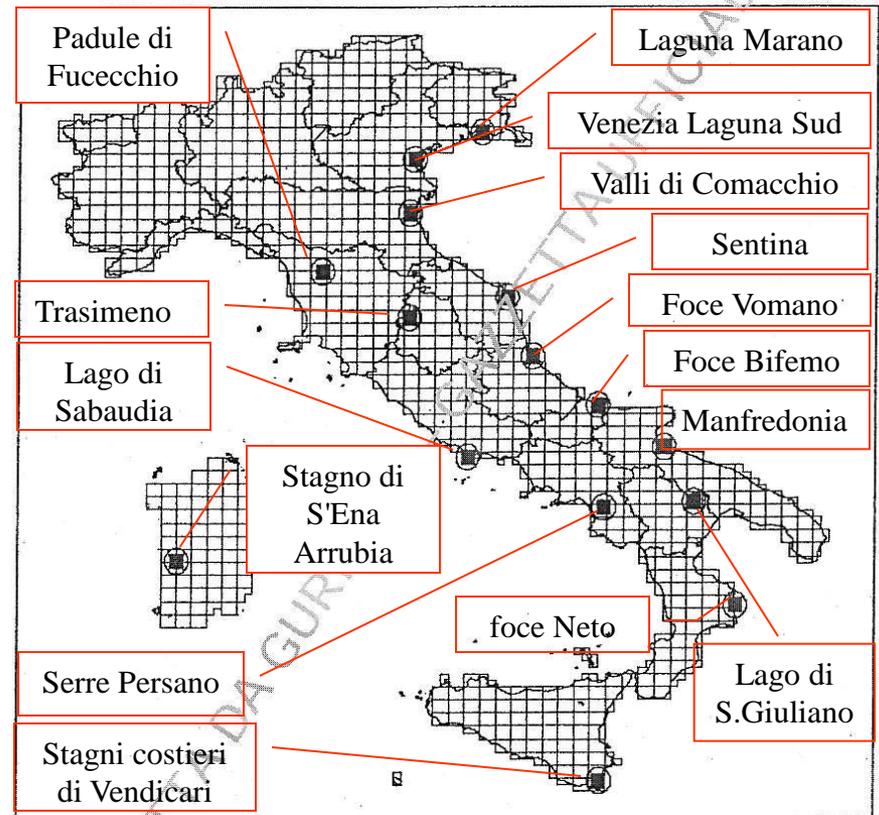
Number of WNV infections in EU/EEA and EU enlargement countries by epidemiological week of notification*, 2014-2018.



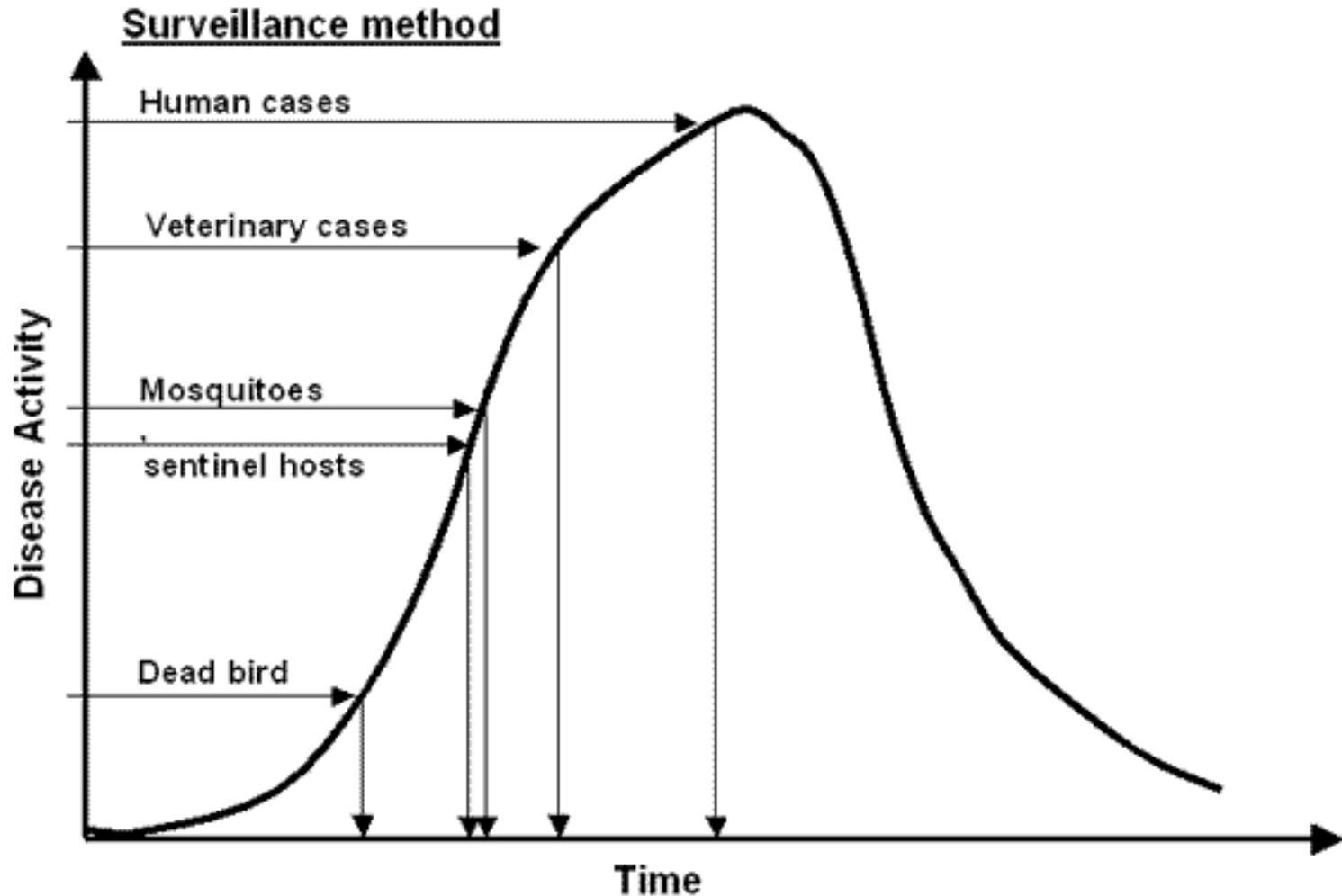
Italia

- 1998 epidemia di WNV in 14 cavalli in Toscana (Padule di Fucecchio), non casi umani
- 2004 Ordinanza Ministero della Salute, 13.05.2004, “Piano di sorveglianza nazionale per la encefalomyelitis di tipo West Nile”
 - 15 siti di sorveglianza della West Nile negli animali

FIGURA 1. AREE DI STUDIO PER WND



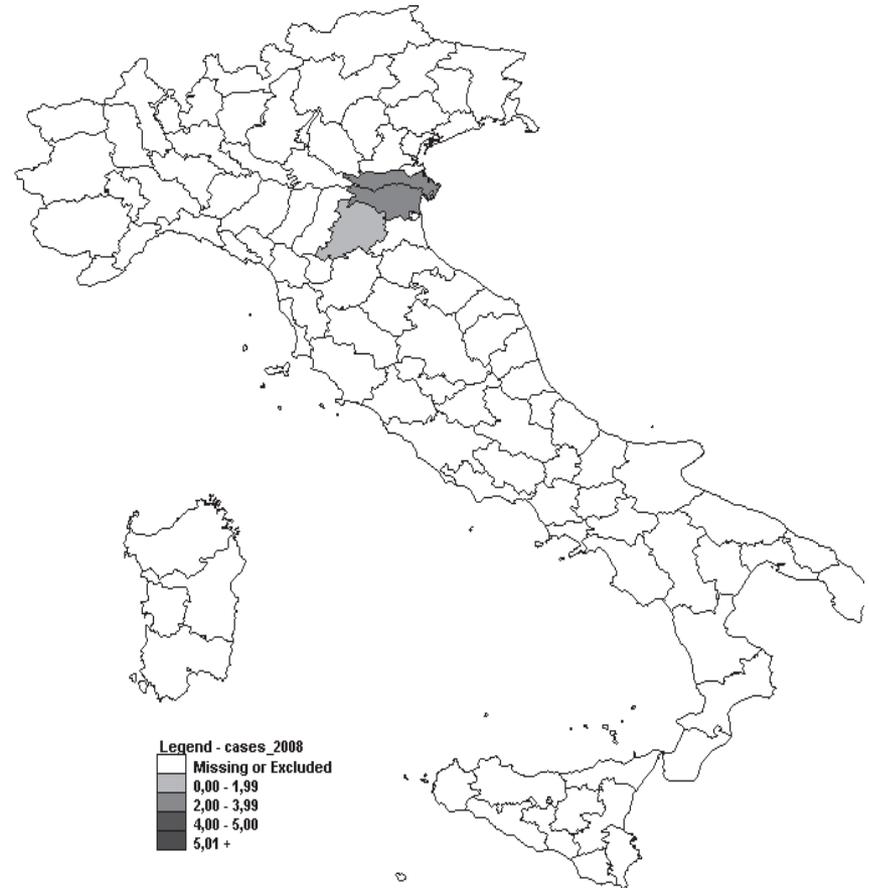
West Nile Iceberg



Source: United States Centers for Disease Control and Prevention, US CDC

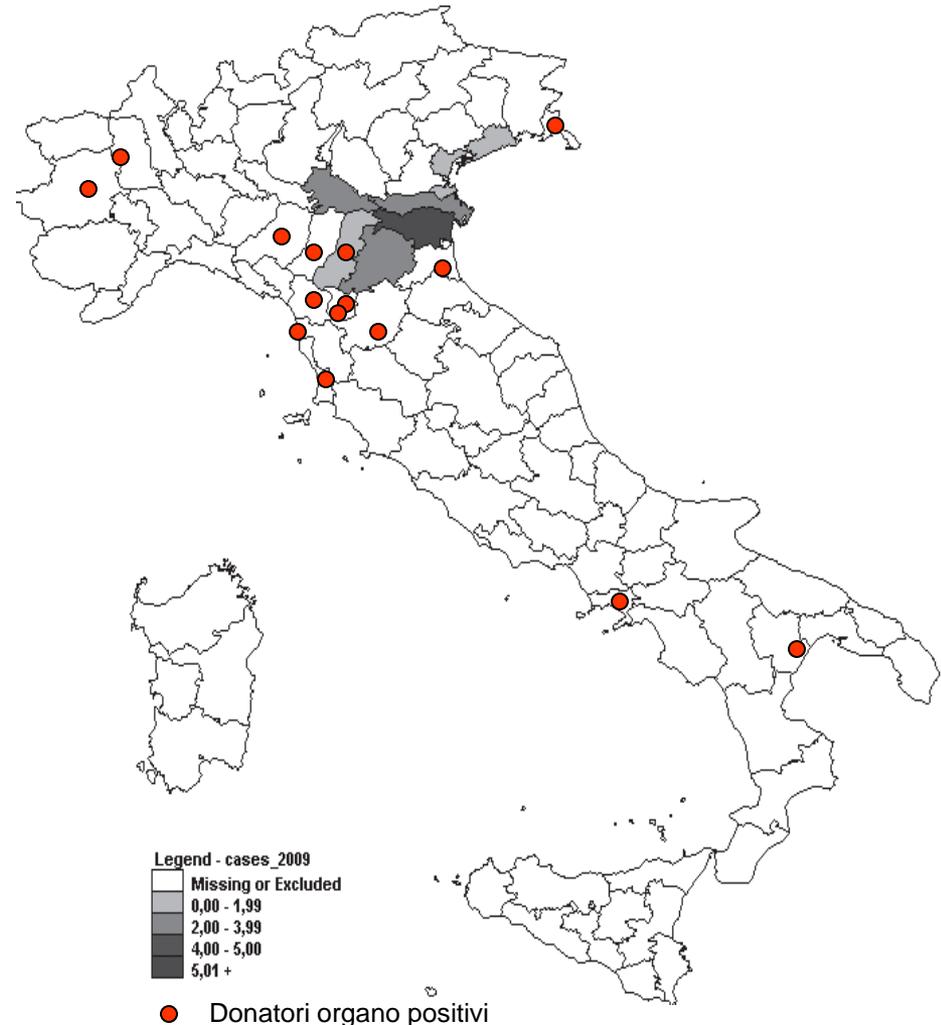
2008

- 794 cavalli infetti in otto provincie di tre regioni (Emilia Romagna, Veneto e Lombardia)
- Nove casi umani, otto con forme neuroinvasive nelle provincie di RO, FE e BO
- Prevalenza di WNV (RT-PCR) in uccelli:
 - Gazza ladra (*Pica pica*), 9.1%
 - Cornacchia (*Corvus corone*), 7.4%
 - Piccione selvatico (*Columba livia*), 12%

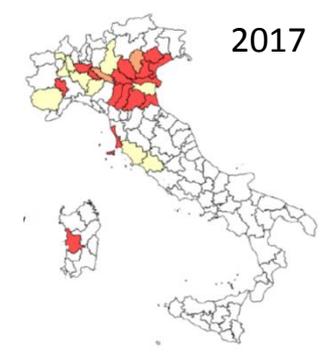
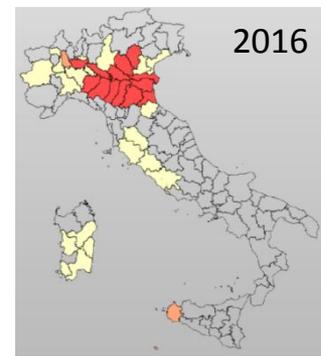
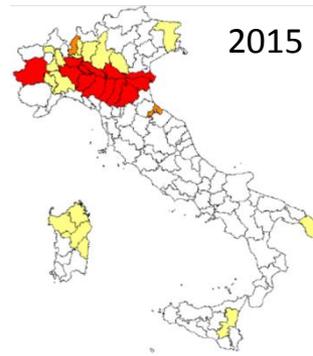
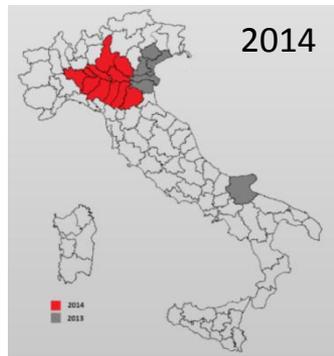
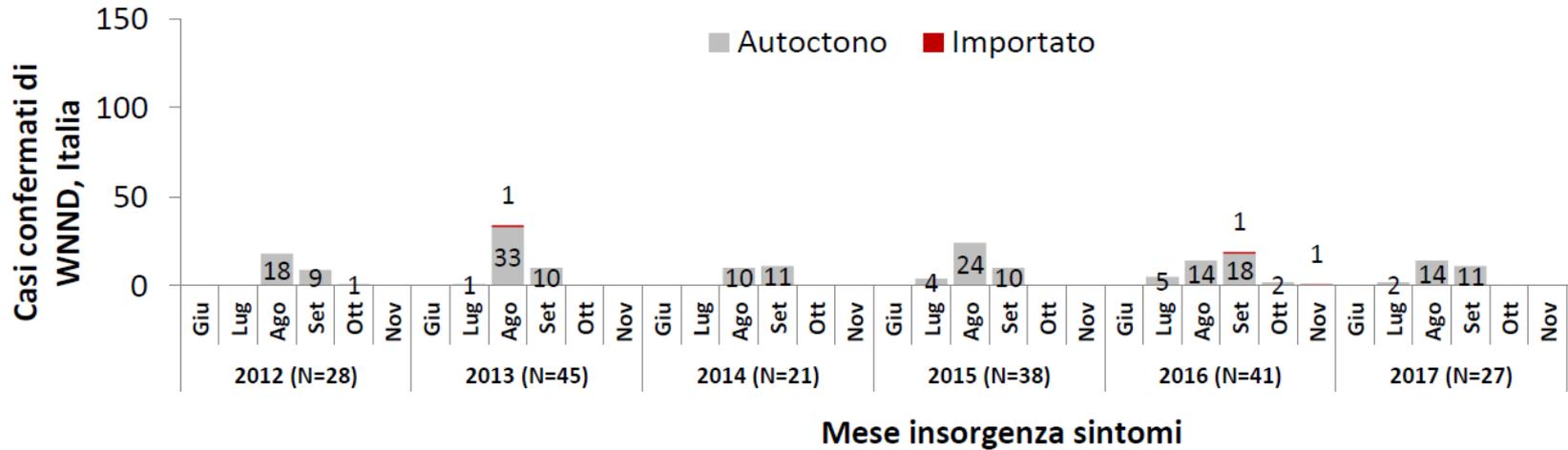


2009

- 16 casi di forme neuroinvasive nelle provincie di RO, VE, FE, BO, MO e MN (4 decessi)
- Sieroprevalenza del 1.5% e del 3.1% negli agricoltori dell'Emilia e del Veneto
- Sieroprevalenza dello 0.7-0.8% nei donatori di sangue (FE)
- Sieroprevalenza dello 1.2% nei donatori d'organo italiani



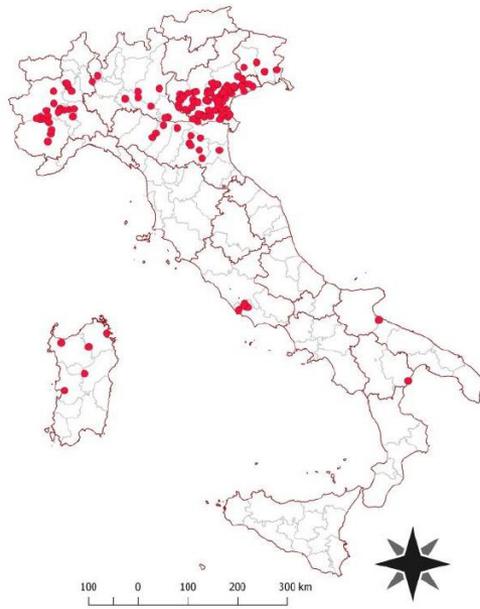
Casi confermati di WNND in Italia dal 2012 al 2017



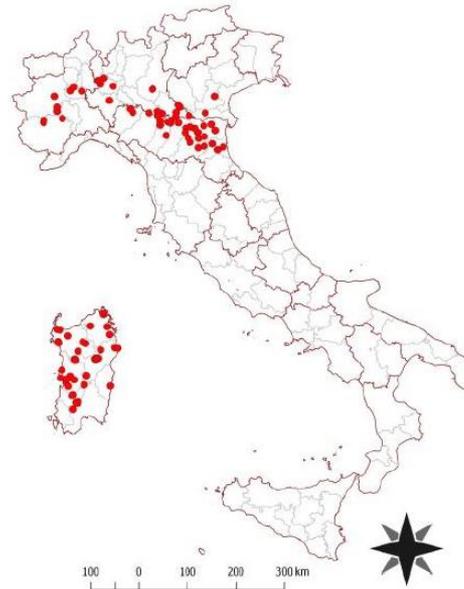
Province con casi di WNND dal 2013 al 2017

Sorveglianza integrata WNV 2018

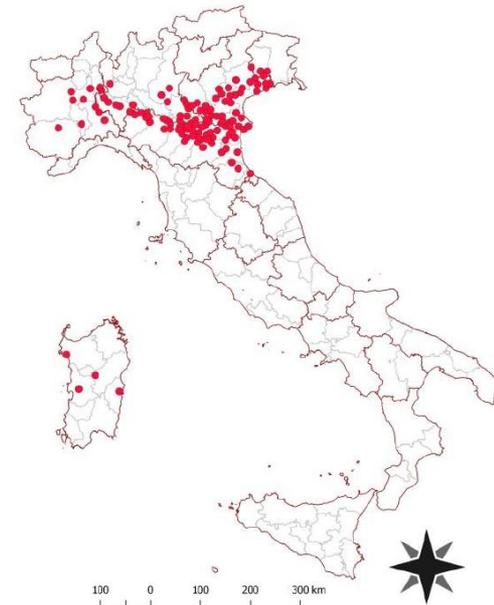
Cavalli



Uccelli bersaglio Gazza, Cornacchia grigia, Ghiandaia

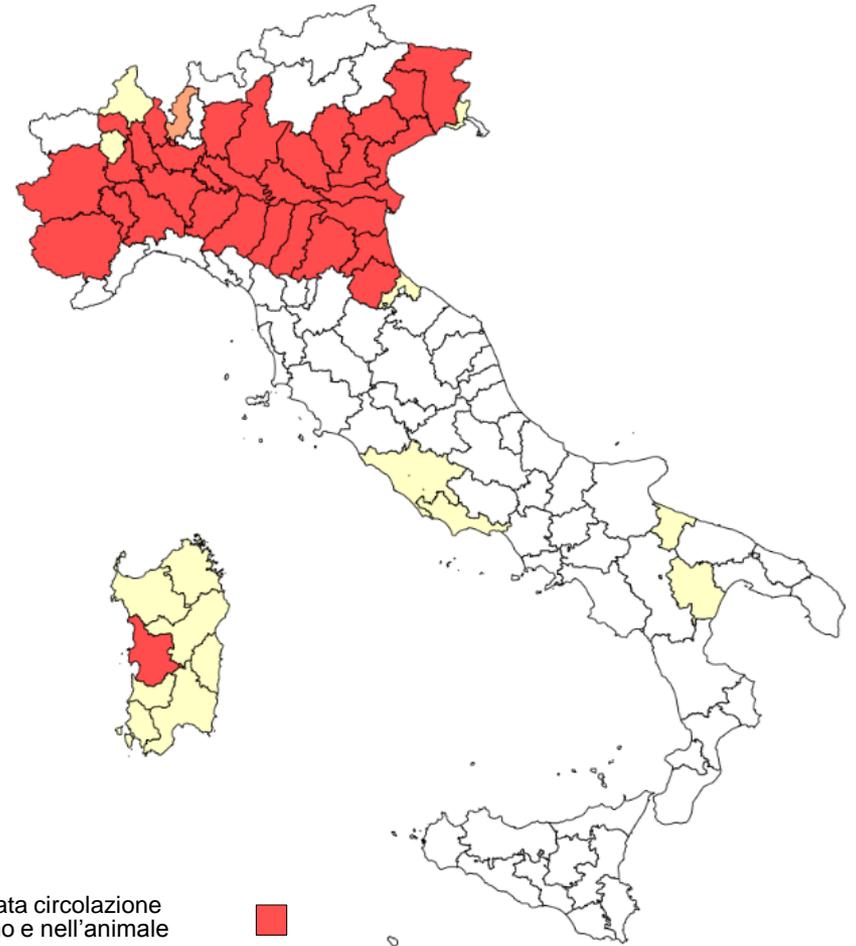


Vettore



Circolazione di WNV in Italia nel 2018

- Al 14 novembre sono stati segnalati in Italia
 - **577 casi umani confermati**
 - **230 in forma neuro-invasiva**
 - **279 casi di febbre confermata**
 - **68 casi in donatore di sangue**
 - **42 deceduti**



Dimostrata circolazione
nell'uomo e nell'animale
(vettore)



Dimostrata circolazione solo
nell'animale (vettore)



Dimostrata circolazione solo
nell'uomo



Distribuzione per regione e per forma clinica dei casi di infezione da West Nile Virus in Italia nel 2018

Regione	Forme NI	Febbre	Donatori	Totale	Deceduti	Letalità Forme NI
Friuli Venezia Giulia	9	10	3	22	4	44%
Veneto	63	190	30	267	13	21%
Lombardia	16	7	11	34	1	6%
Piemonte	38	6	9	53	3	8%
Emilia-Romagna	100	66	30	196	21	21%
Sardegna	3	-	1	4	-	-
TOTALE	229	279	68	576	42	18%

Circolare del Ministero della Salute 05/04/2019– Piano nazionale integrato di prevenzione, sorveglianza e risposta ai virus West Nile e Usutu

- Le modalità di attuazione delle sorveglianze differiscono a seconda della situazione epidemiologica locale: alto rischio (AR), basso rischio (BR) e rischio minimo (RM)
 - Alto rischio; provincie dove il virus ha circolato in almeno uno dei 5 anni precedenti
 - Basso rischio; provincie con circolazione sporadica nel passato o con condizioni eco-climatiche favorevoli alla circolazione
 - Rischio minimo: provincie con circolazione assente nel passato o con condizioni eco-climatiche sfavorevoli alla circolazione
- Il piano si avvale di sorveglianza:
 - su uccelli stanziali di specie bersaglio (nelle aree a basso rischio anche su allevamenti avicoli all'aperto)
 - Su uccelli selvatici morti
 - Entomologica
 - Clinica su equidi
 - Dei casi umani



Definizione di caso

- Un caso umano è **confermato** quando si ha:
 - **rispondenza ai criteri clinici**: Qualsiasi persona che presenti febbre o almeno una delle seguenti manifestazioni cliniche:
 - encefalite;
 - meningite a liquor limpido;
 - poliradicolo-neurite (simil Guillain-Barré);
 - paralisi flaccida acuta.
 - **isolamento del WNV/USUV** nel siero, nelle urine e/o nel liquor nell'uomo,
 - **identificazione dell'acido nucleico** del WNV/USUV nel sangue, nelle urine e/o nel liquor nell'uomo,
 - **risposta anticorpale specifica** al WNV/USUV (IgM) **nel liquor** nell'uomo,
 - **titolo elevato di IgM WNV/USUV e identificazione di IgG WNV/USUV nel siero e conferma mediante neutralizzazione.**
- Un caso umano è **probabile** quando si ha:
 - **rispondenza ai criteri clinici** (vedi sopra)
 - Risposta anticorpale IgM specifica al WNV/USUV nel siero

Diagnosi sierologica

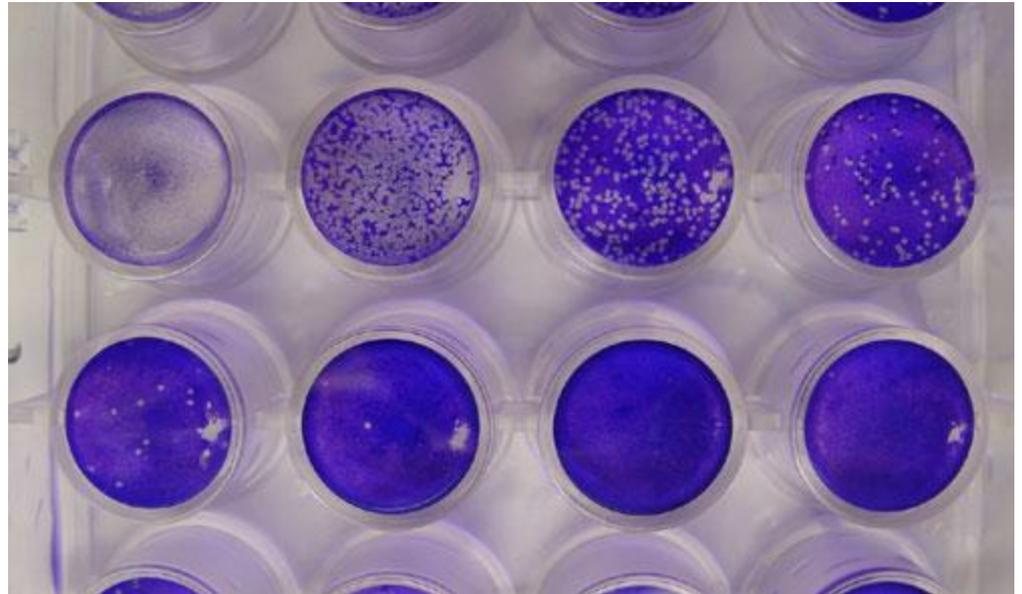
- ELISA
- Immuno-fluorescenza
- Neutralizzazione

Interpretazione dei risultati sierologici

- Poiché le IgM non attraversano la barriera emato-encefalica, la presenza di IgM nel LCR è fortemente suggestiva di interessamento del SNC.
- I test sierologici per WN virus crossreagiscono con altri flavivirus (JE, SLE, YF, dengue). I test di Neutralizzazione (PRNT) sono più specifici e devono essere utilizzati per confermare una probabile infezione.
- Le IgM possono persistere per più di sei mesi/un anno; i residenti in aree endemiche possono avere IgM persistenti da una precedente infezione.

Neutralizzazione

- Il test di Neutralizzazione con riduzione delle placche (PRNT), è il test più specifico per i flavivirus trasmessi da artropodi, e viene utilizzato per confermare le reattività con gli altri test ELISA e IF.
- Un certo grado di cross reattività si osserva anche con i test di neutralizzazione
- Variazioni legate allo stock virale e alle cellule utilizzate



Test per la dimostrazione di Virus/Antigene West Nile

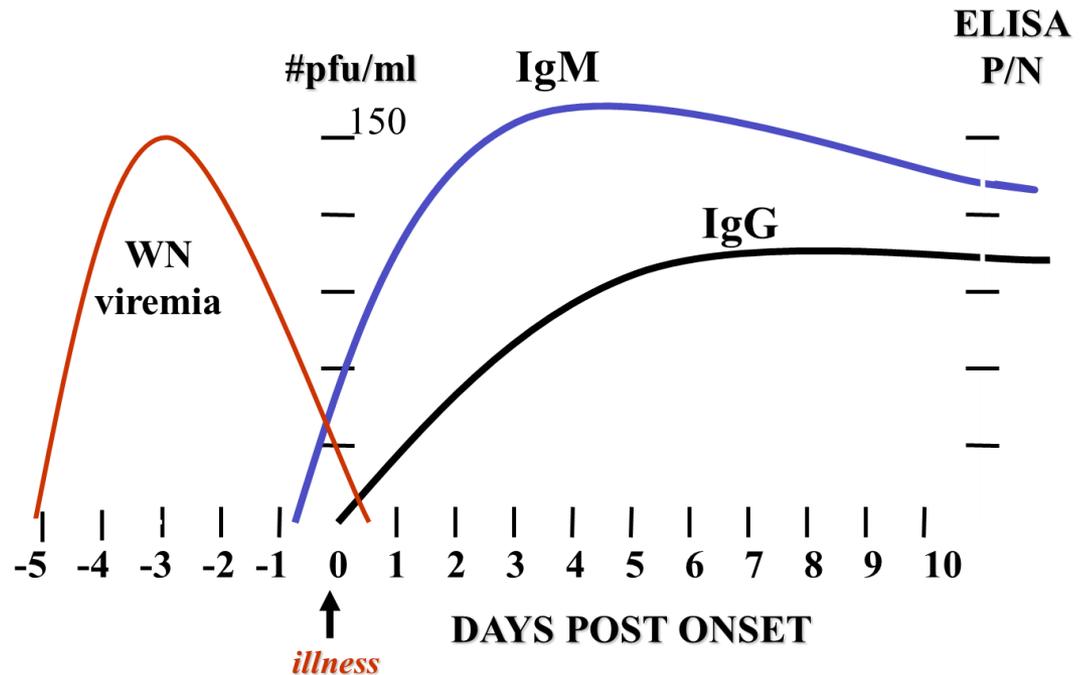
**Sangue/liquor umani
Pools di zanzare
Tessuti animali**



- 1. Real time PCR (0.1 pfu)**
- 2. Isolamento del Virus (1 pfu)**
- 3. ELISA Antigen capture, (10 pfu)**

Viremia umana da WN

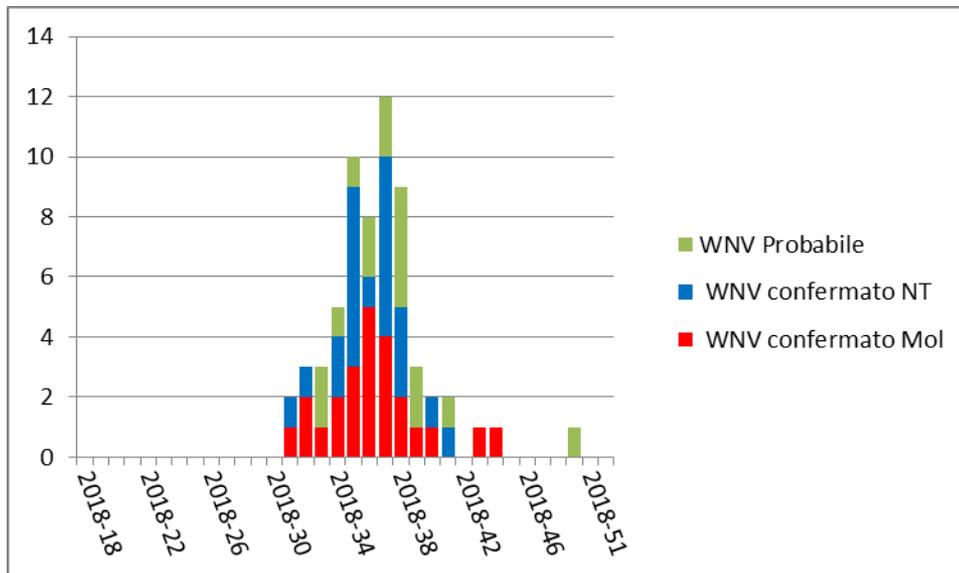
- La viremia nell'uomo è bassa:
- La viremia nell'uomo è breve
- Viremia è assente quando le IgG sono dimostrabili



Diagnosi molecolare di West Nile

- Le urine sono il substrato che ha consentito la diagnosi nel 45,8% dei casi confermati o probabili
- La combinazione della ricerca del virus in campioni sangue e di urine aumenta la sensibilità diagnostica
- Il liquor è un campione predittivo nei casi gravi
- La presenza delle IgM non compromette significativamente la diagnosi molecolare

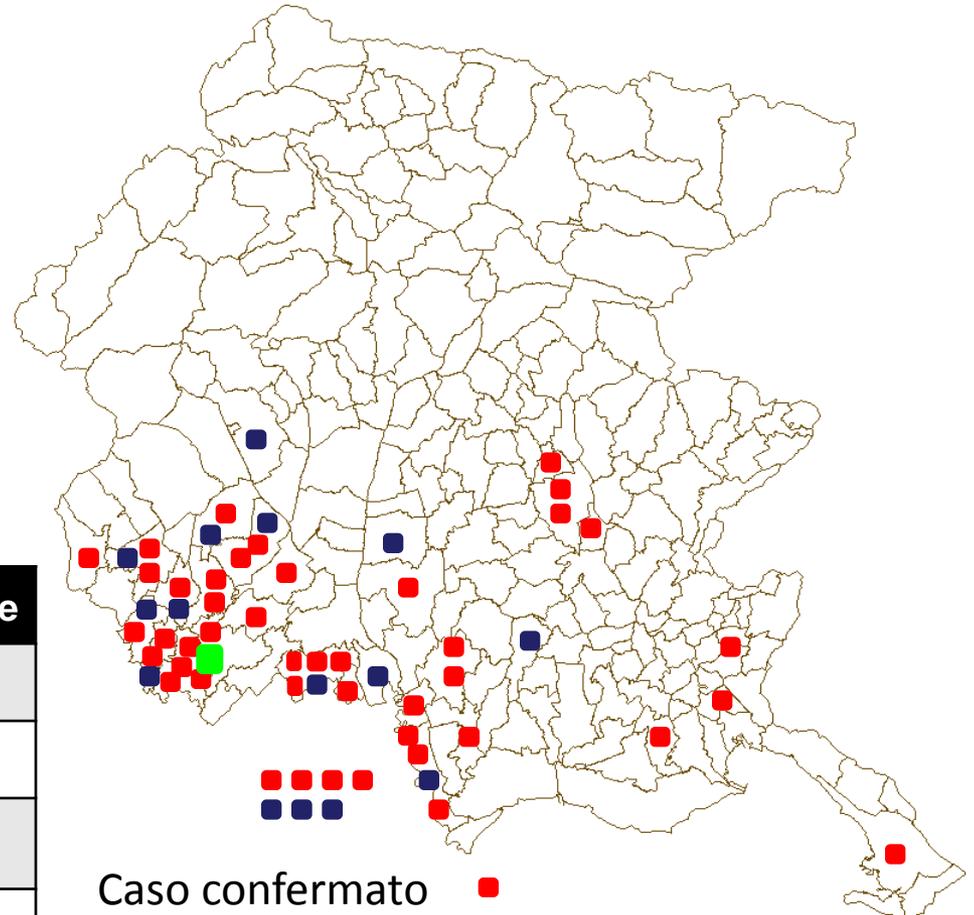
Casi umani di WNV in FVG - 2018



- Ad oggi
 - 246 casi studiati
 - 46 casi confermati
 - 24 con molecolare
 - 22 con PRNT (neutralizzazione)
 - 16 casi probabili

Il picco dei casi confermati si è avuto tra il 10 e il 16 settembre

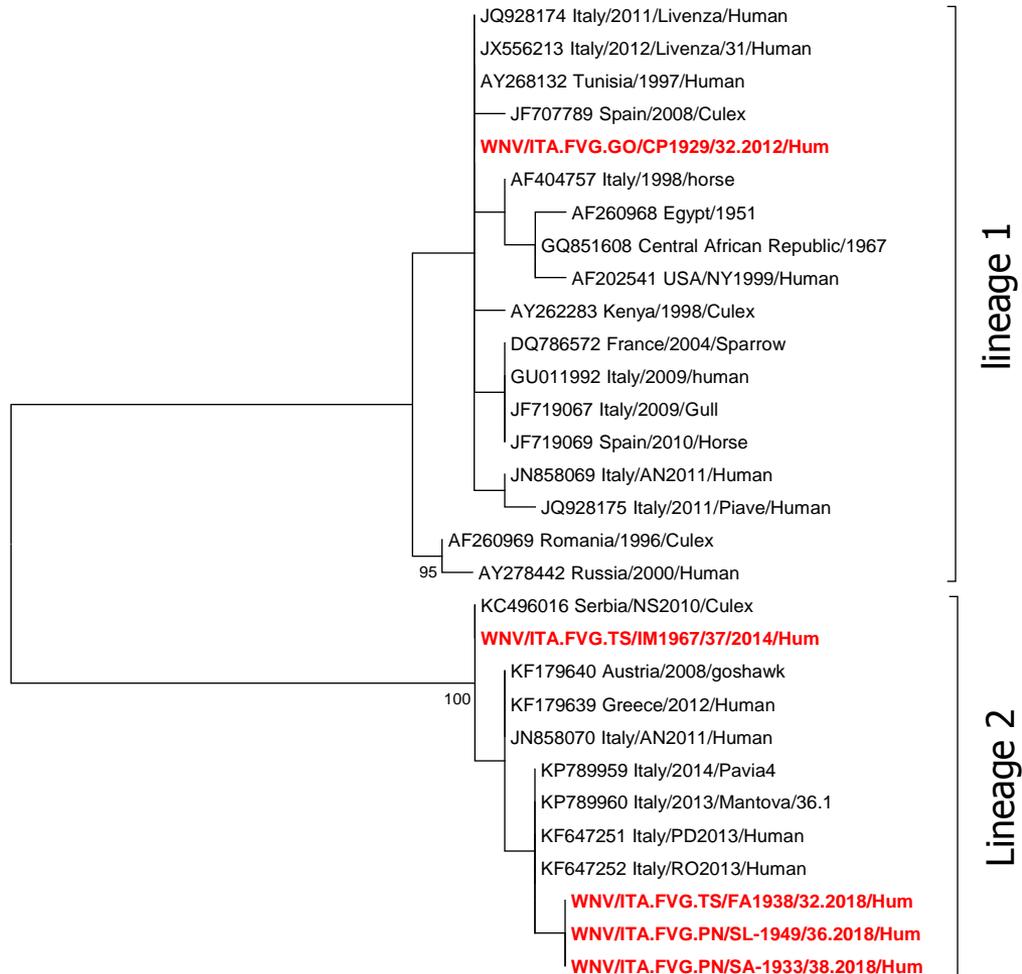
Distribuzione dei casi confermati e probabili in FVG - 2018



Caso confermato ■
 Caso probabile ■
 Usutu ■

	PN	UD	GO	TS	VE	altro	totale
non caso	29	53	16	41	2	14	155
WNV conf	25	13	2	1	3	2	46
WNV prob	9	3	0	0	3	1	16
Usutu	1	0	0	0	0	0	1
Totale	64	69	18	42	8	17	218

Sequenze di WNV in FVG



Usutu

- Flavivirus appartenente al complesso dell'encefalite giapponese (JEV) isolato per la prima volta nel 1959 in Sudafrica
- Nel 2001 responsabile di un'epidemia aviaria in Austria nella regione di Vienna
- Attualmente è diffuso in Austria, Ungheria, Svizzera ed Italia
- Il vettore principale è costituito, in Europa, da Zanzare del genere Culex
- In Italia vengono segnalati nel 2009 due casi di infezioni neuroinvasive in pazienti immunodepressi
- Nel 2018 quattro casi di Usutu dei quali uno in FVG

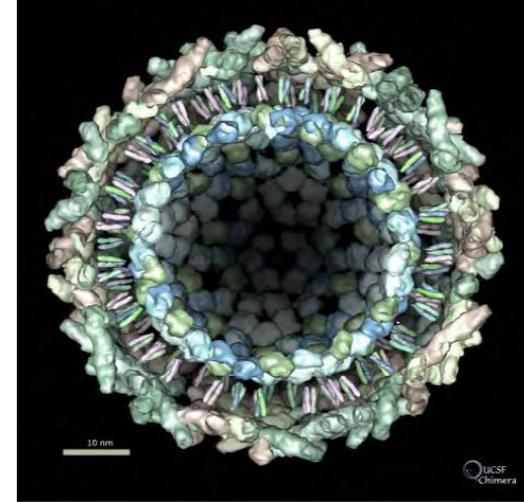


Foto: Fabrizio PENSATI

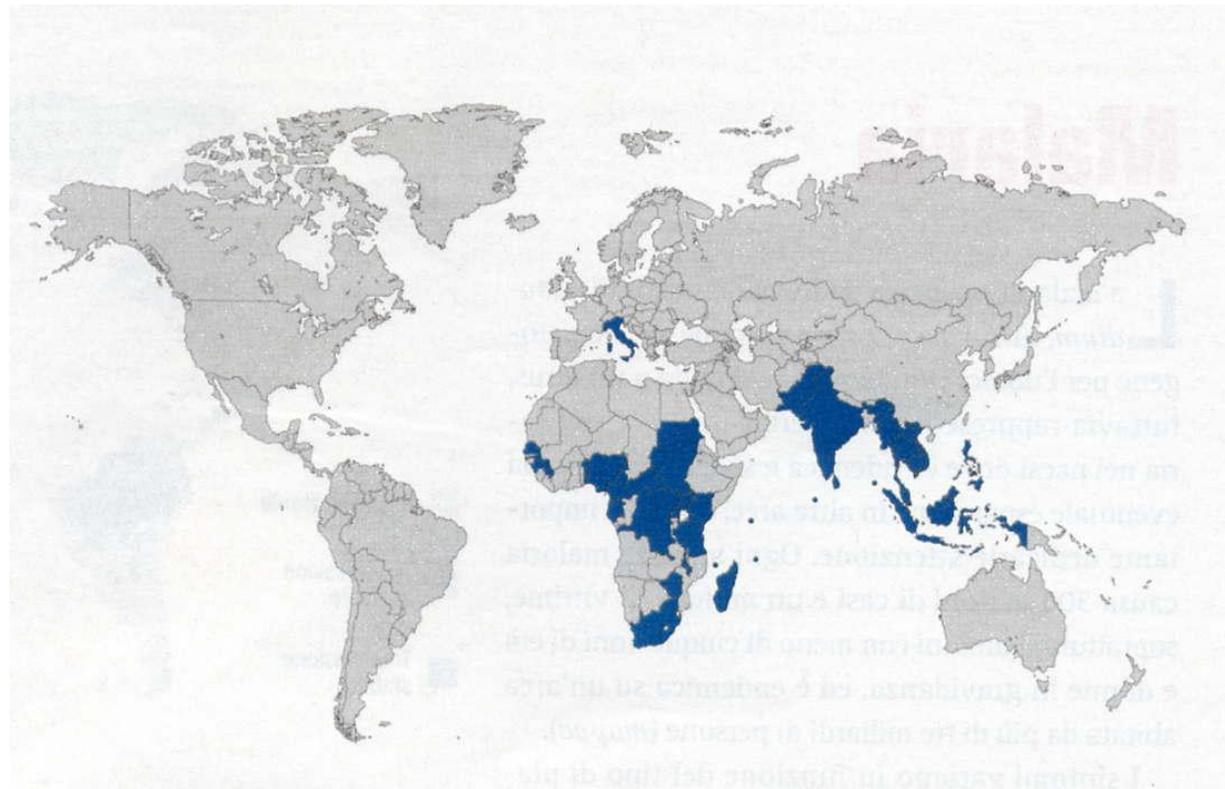
Aedes albopictus



Aedes aegypti

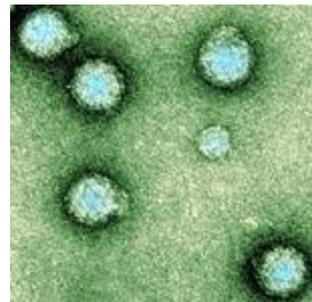


Chikungunya

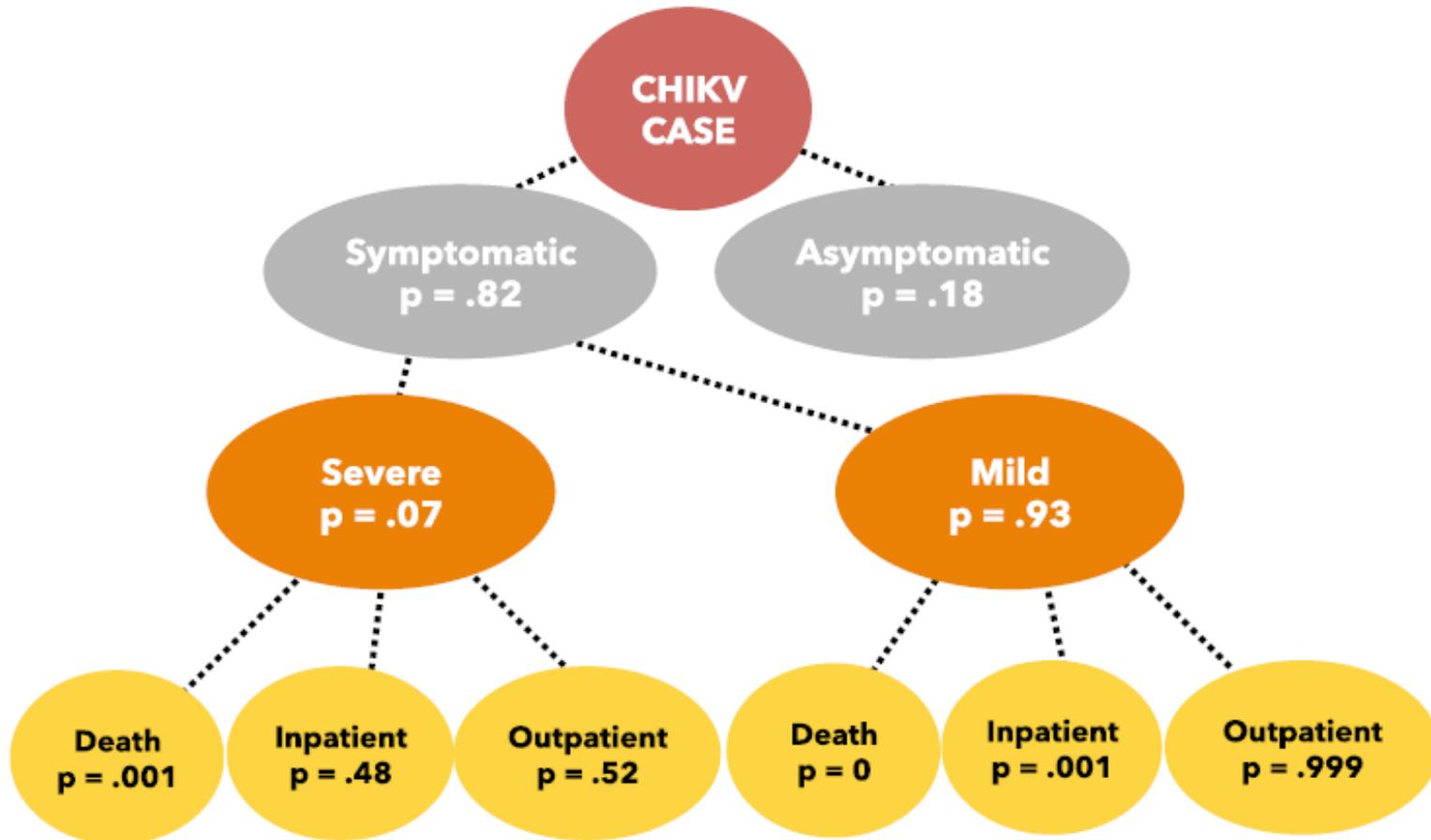


Chikungunya

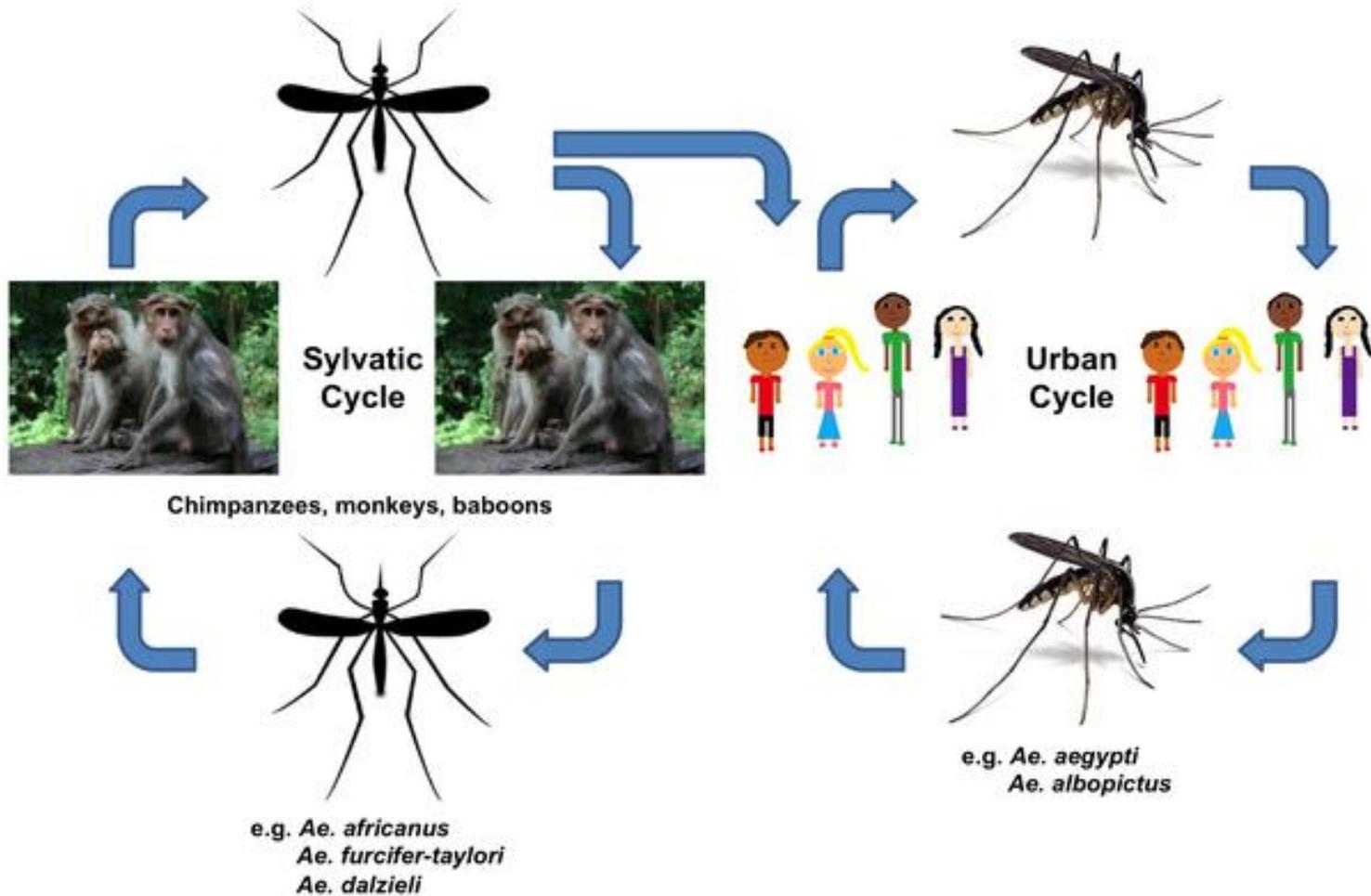
- Il virus Chikungunya (CHIKV) è un membro del genere *Alphavirus* nella famiglia delle *Togaviridae*. Ci sono 29 tipi differenti di alphavirus patogeni per l'uomo e altri mammiferi e sono classificati in 7 complessi antigenici: Barmah Forest (BF), Eastern equine encephalitis (EEE), Middelburg (MID), Ndumu (NDU), Semliki Forest (SF), Venezuelan equine encephalitis (VEE), and Western equine encephalitis (WEE).
- *Gli Alphavirus* possono essere divisi in virus del vecchio e del nuovo mondo e presentano diverse linee evolutive, patogenicità e tropismo.
- Il virus Chikungunya virus fa parte del gruppo del **Semliki Forest** (SF) degli *Alphavirus* del vecchio mondo.
- In generale i virus del nuovo mondo sono associati ad encefaliti mentre quelli del vecchio mondo a poli-artriti e a rash. Il virus Chikungunya è associato a febbre, rash, artralgie e più raramente a meningoencefalite



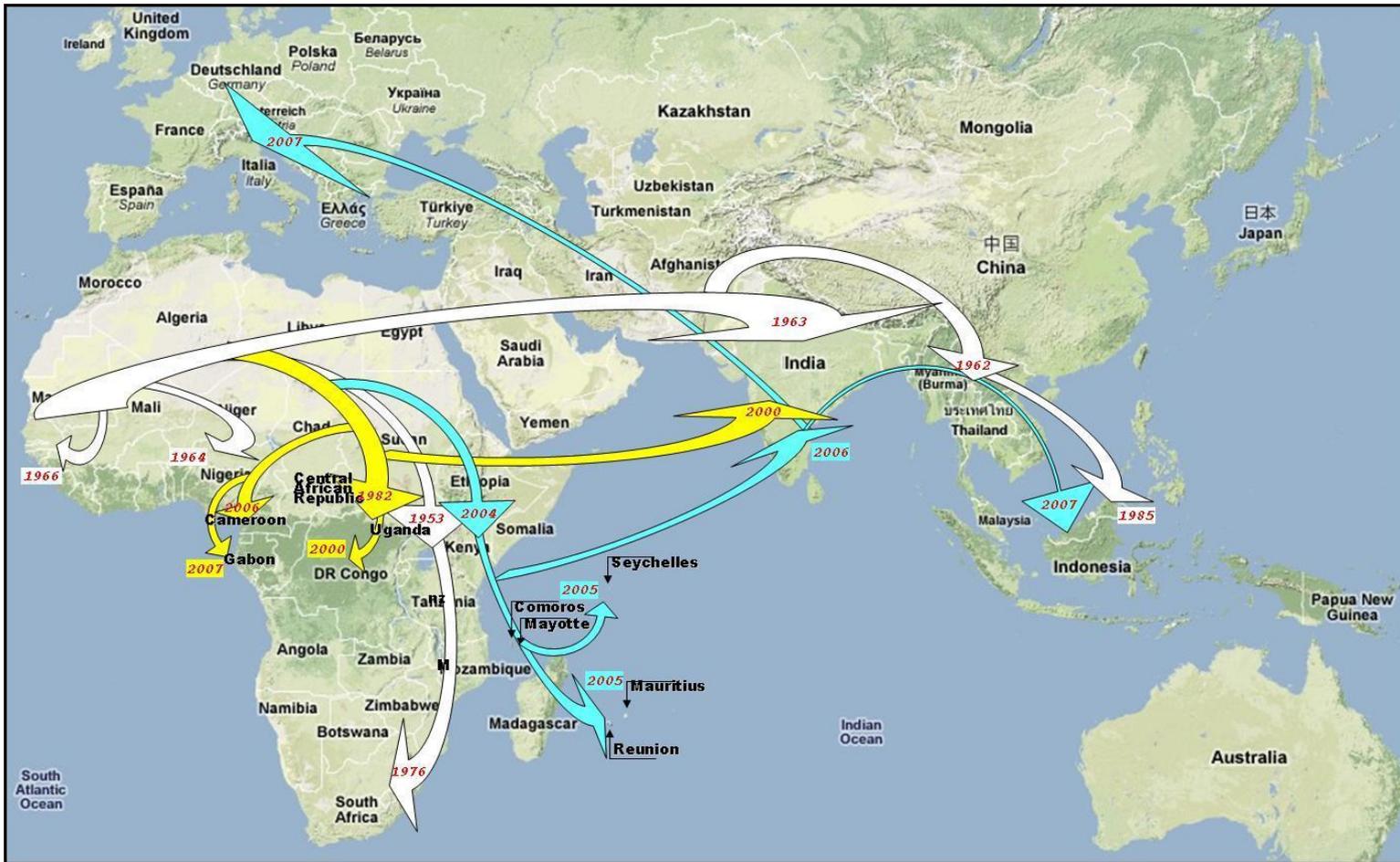
Storia naturale dell'infezione



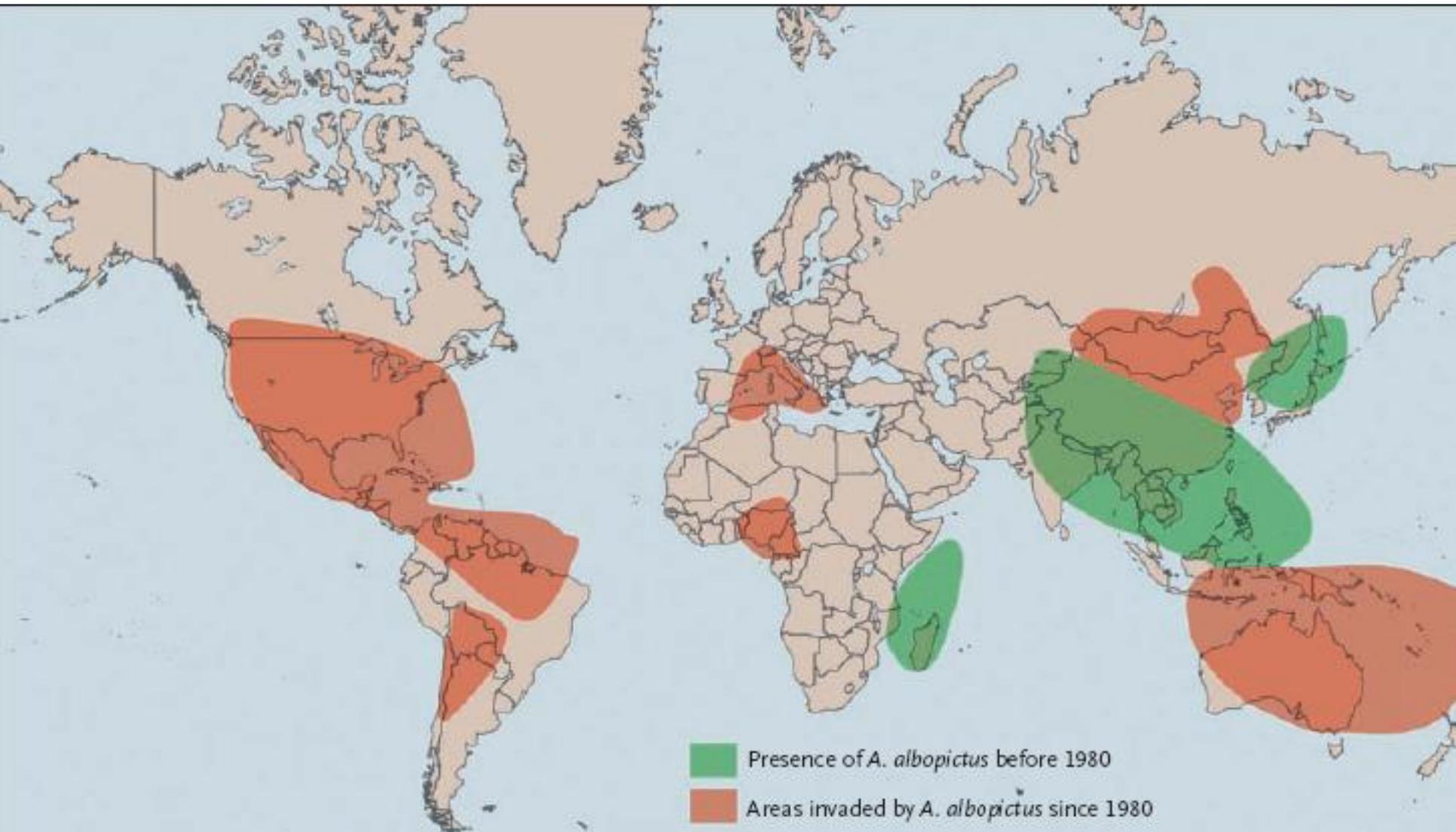
Ciclo di Chikungunya



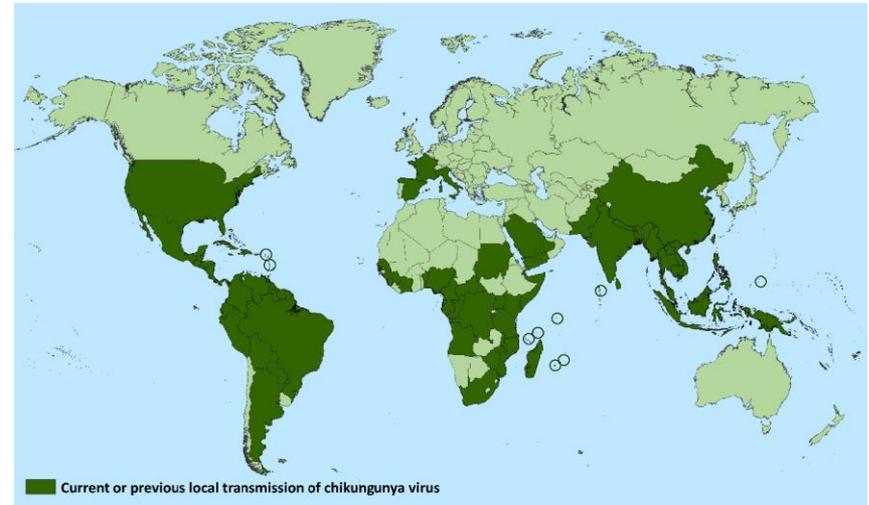
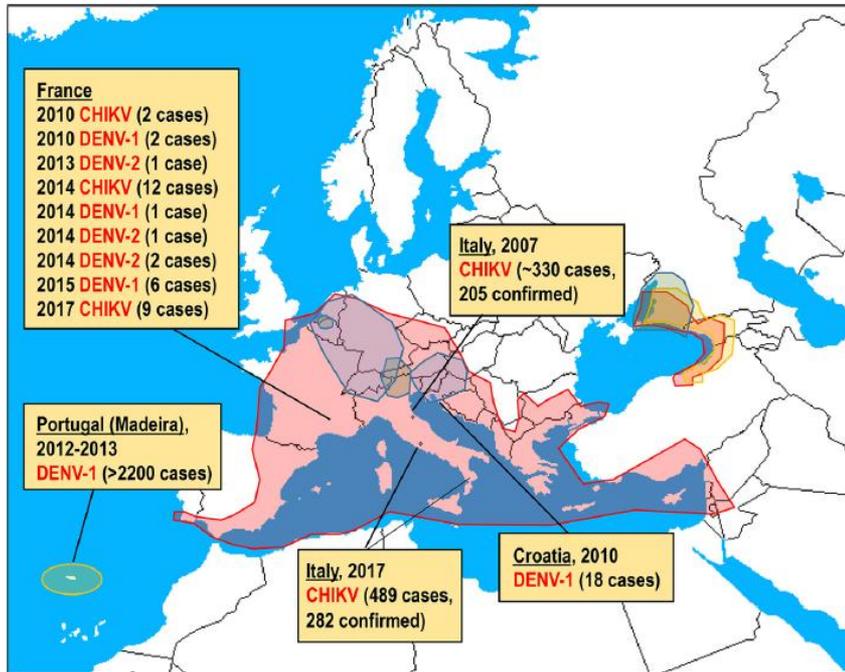
Diffusione di Chikungunya



Diffusione del vettore



Diffusione attuale di Chikungunya

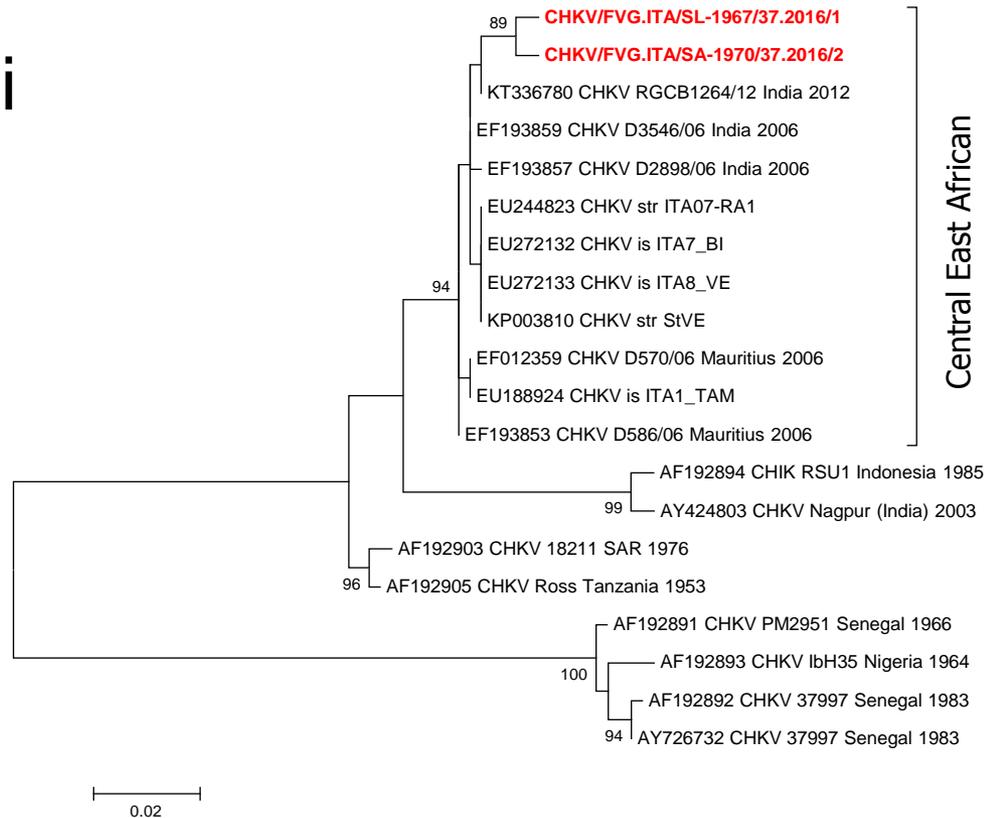


- Nel 2013 epidemia nelle isole Caraibiche (genotipo asiatico)
- Successiva rapida diffusione in tutta l'America Centrale, Meridionale e negli USA

Sequenze di Chikungunya in FVG 2014-18

- 5 Casi non indigeni di Chikungunya
 - 3 confermati mol.
 - 2 confermati sier.

MESE	N°
maggio	1
giugno	1
agosto	1
settembre	2

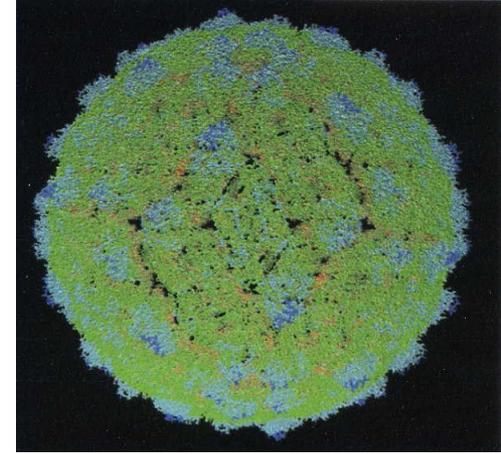




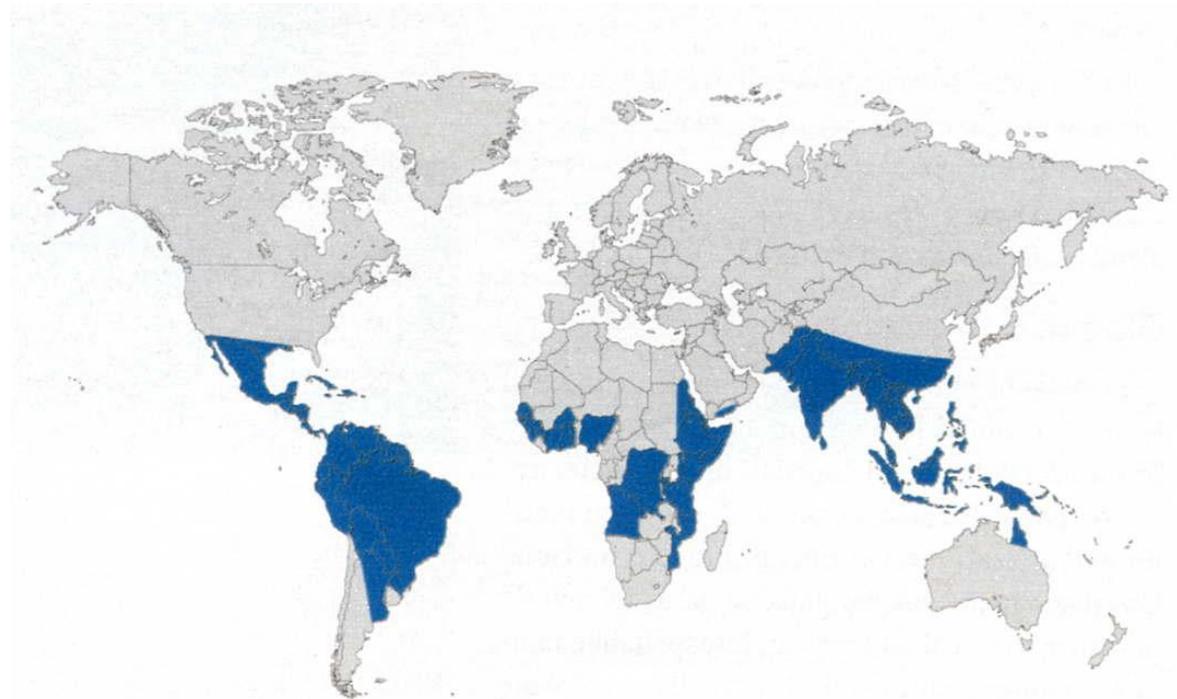
Aedes aegypti



Aedes albopictus



Dengue



Aree a rischio di trasmissione di Dengue

Figure 1.1 Countries/areas at risk of dengue transmission, 2008



Probabilità di un'epidemia di Dengue in Italia

- *Aedes albopictus* presenta una più elevata suscettibilità all'infezione con DENV a livello intestinale rispetto a *Ae. aegypti*
- La disseminazione del virus dall'intestino agli altri tessuti (incluse le ghiandole salivari) è significativamente più bassa in *Ae. albopictus* rispetto a *Ae. Aegypti*

MA.....

Arbovirus surveillance: first dengue virus detection in local *Aedes albopictus* mosquitoes in Europe, Catalonia, Spain, 2015

Euro Surveill. 2018;23(47):pii=1700837

Of all the mosquitoes collected, only one mosquito pool sampled in the Baix Llobregat region, Barcelona province, on 10 September 2015, was DENV positive. This pool was retrieved from the residence of a man in his 50s who had travelled to El Salvador.

Autochthonous dengue outbreak in Nîmes, South of France, July to September 2015

Euro Surveill. 2016;21(21):pii=30240.

Between 8 August and 11 September 2015, seven autochthonous cases of dengue were identified in the outskirts of Nîmes....The outbreak, occurred within a 300 m radius around the residence of an imported case, and the virus probably circulated for 3 months.

Autochthonous dengue fever in Croatia, August–September 2010

Euro Surveill. 2011;16(9):pii=19805.

..... a German tourist acquired dengue fever in the region of the Pelješac peninsula was confirmed by the identification of a second case of dengue fever in a local citizen who had not travelled outside the area.

Dengue diagnosi

- La diagnosi di laboratorio diagnosis per l'infezione da Dengue si basa sulla:
- Dimostrazione del virus dei suoi acidi nucleici e/o antigeni:
 - Il virus può essere dimostrato nei primi giorni di malattia nel sangue o altri tessuti per 4-5 giorni. In questa fase l'isolamento virale o le tecniche di amplificazione molecolare possono essere utilizzate per la diagnosi di infezione.
- Dimostrazione di anticorpi specifici:
 - La sierologia è il metodo di scelta nella fase post acuta.

Infezione primaria & secondaria

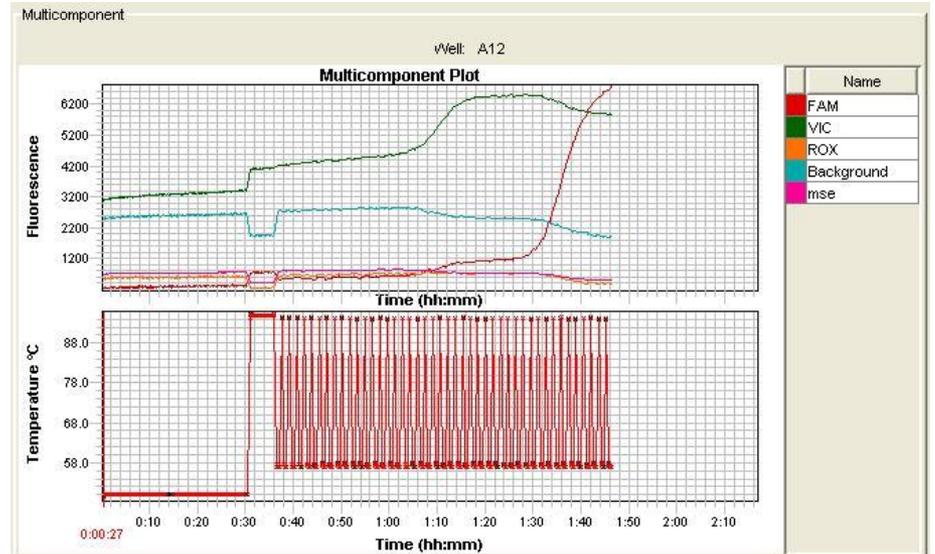
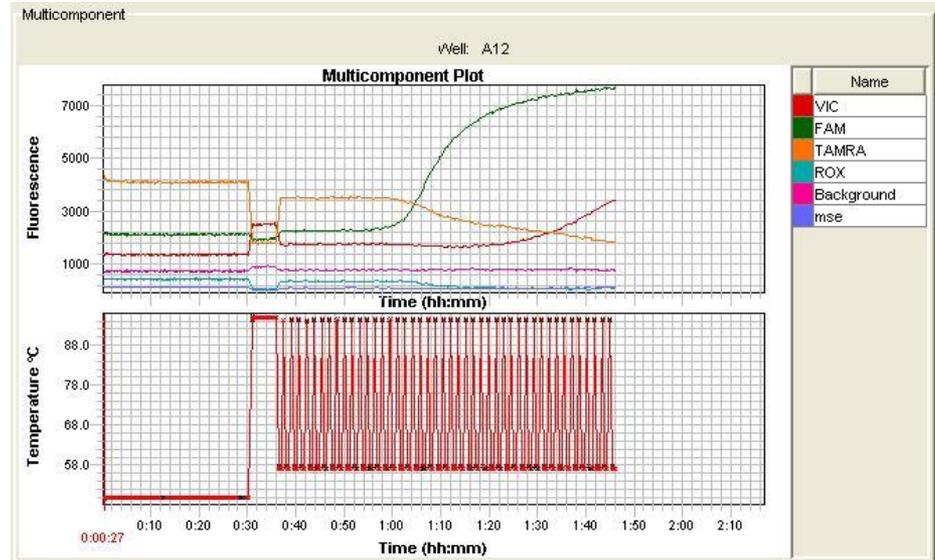
- La risposta anticorpale è diversa in funzione di precedenti infezioni con un Flavivirus.
 - quando l'infezione con il virus Dengue si verifica in un soggetto precedentemente non infettato o immunizzato con un flavivirus (es. JE, TBE), il paziente sviluppa una risposta primaria caratterizzata da una lenta crescita degli anticorpi, inizialmente di tipo IgM (dimostrabili nel 99% a 10 giorni dall'esordio). Le IgM raggiungono il picco dopo due settimane e quindi calano per scomparire dopo 2–3 mesi. Le IgG sono dimostrabili a bassi titoli alla fine della prima settimana di malattia, crescono lentamente e persistono quindi probabilmente per tutta la vita.
 - Nella infezione secondaria (infezione da dengue in un paziente precedentemente infettato con un altro sierotipo di Dengue), gli anticorpi, soprattutto IgG, crescono rapidamente e sono dimostrabili anche nella fase acuta ad alti livelli; le IgM sono a bassi titoli.
 - Per distinguere l'infezione primaria da quella secondaria si può utilizzare il rapporto IgM/IgG.

ELISA

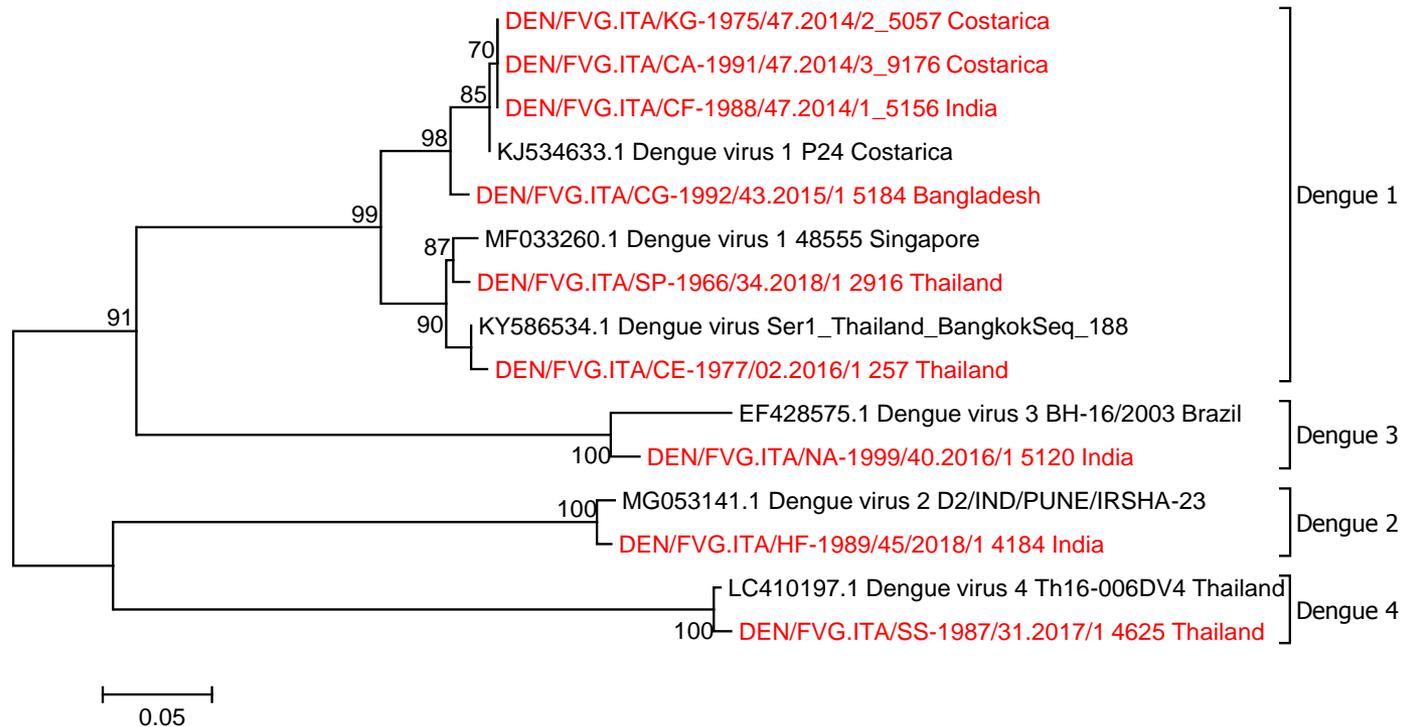
- La Cross-reattività con altri flaviviruses come Japanese encephalitis, St Louis encephalitis and yellow fever, non sembra costituire un problema ma falsi positivi si sono osservati in sieri di pazienti con malaria, leptospirosi.

Tecniche molecolari

- RT PCR
- Real time RT PCR



Casi di Dengue confermati in FVG 2014-2018



Mese	Confermati
GEN	2
LUG	1
AGO	3
OTT	2
NOV	3



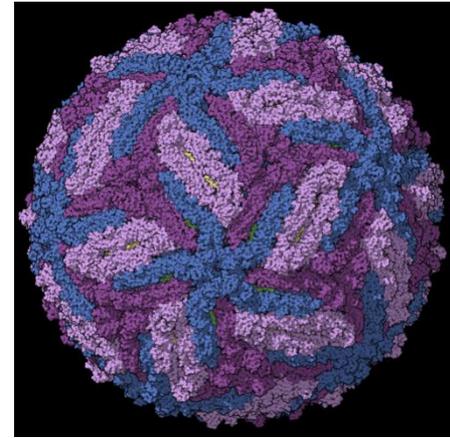
Aedes aegypti



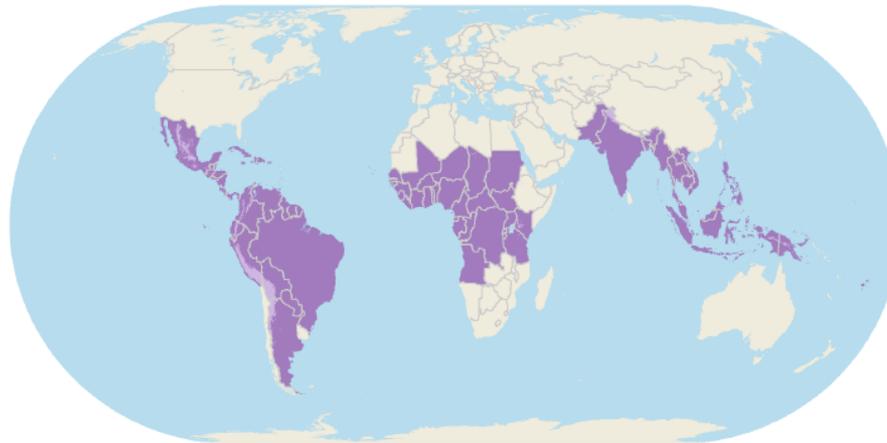
Aedes albopictus

Zikavirus

- FLAVIVIRUS
 - Due lineaggi
 - Asiatico
 - Africano



World Map of Areas with Risk of Zika



Map Legend

- Area with risk of Zika infection (below 6,500 feet)*
- Area with low likelihood of Zika infection (above 6,500 feet)*
- Areas with no known risk of Zika infection

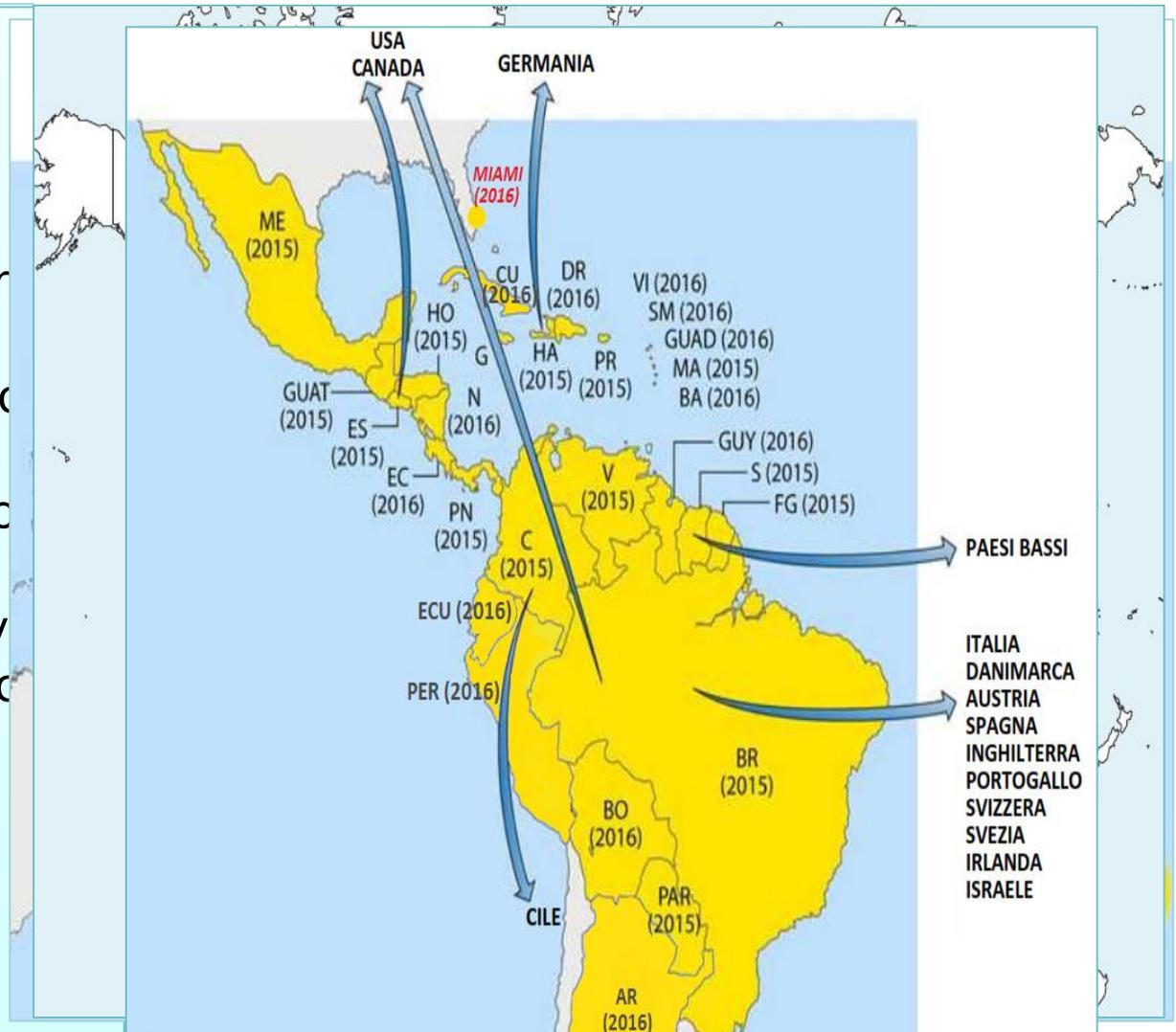
*Mosquitoes that can spread Zika usually live in places below 6,500 feet. The chances of getting Zika from mosquitoes living above that height are very low.

Patogenicità

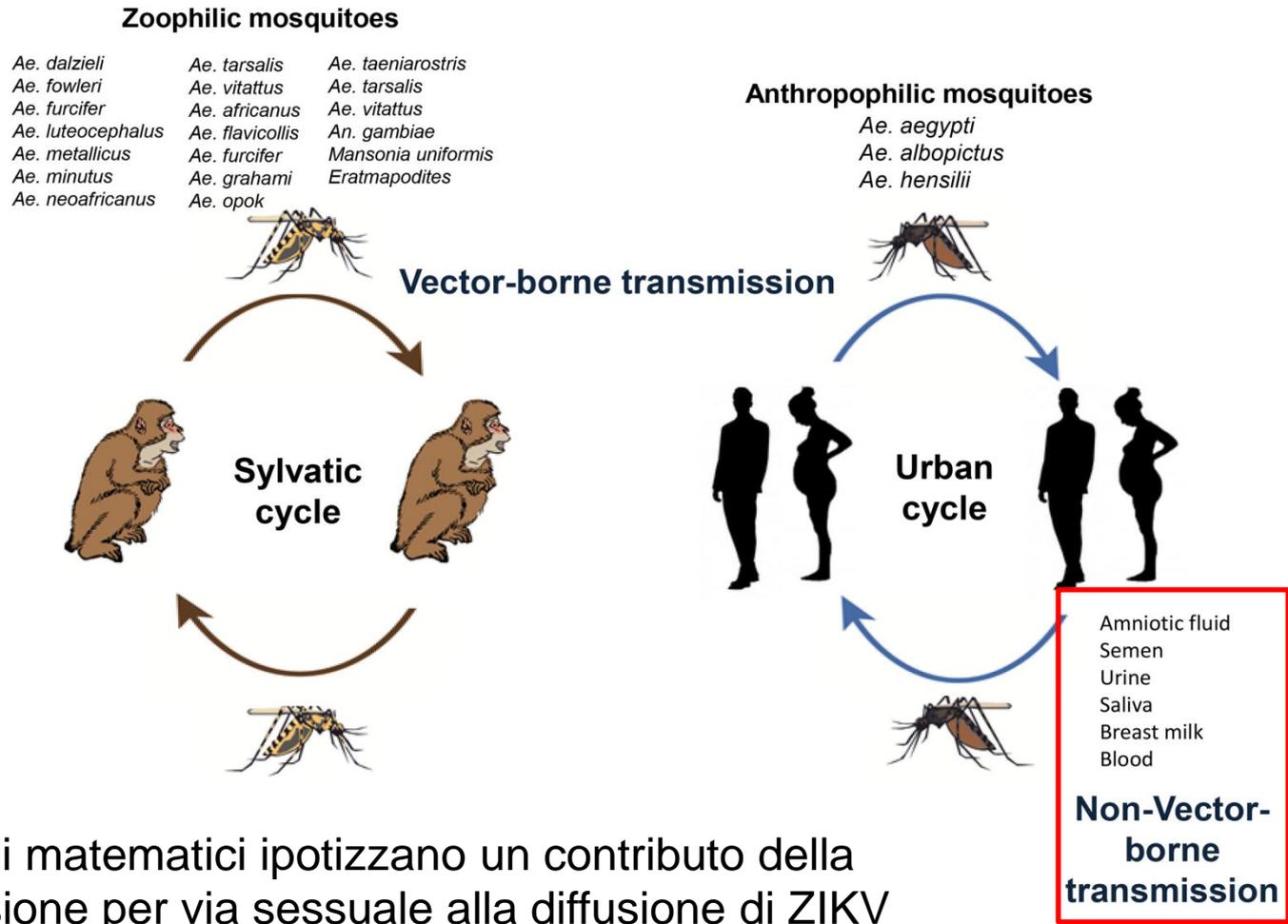
- Fino al 2007 erano stati segnalati solo 14 casi umani con sintomatologia nel 20% dei casi per lo più lieve (cefalea, febbre, rash, congiuntivite, artralgia e mialgia)
- 2007-2014 epidemia in Micronesia e isole del Pacifico: sindrome di Guillain-Barré
- 2015- epidemia in Brasile e America Centro-Meridionale: microcefalia

Emergenza e diffusione dello ZIKV

- 2015: emersione dello ZIKV in Brasile ed inizio un'epidemia ancora in corso
- 2015-2016: diffusione del virus in Sud e Centro America e riemersione in Africa



Ciclo di Zika e Chikungunya



Modelli matematici ipotizzano un contributo della trasmissione per via sessuale alla diffusione di ZIKV del 3–4.8%

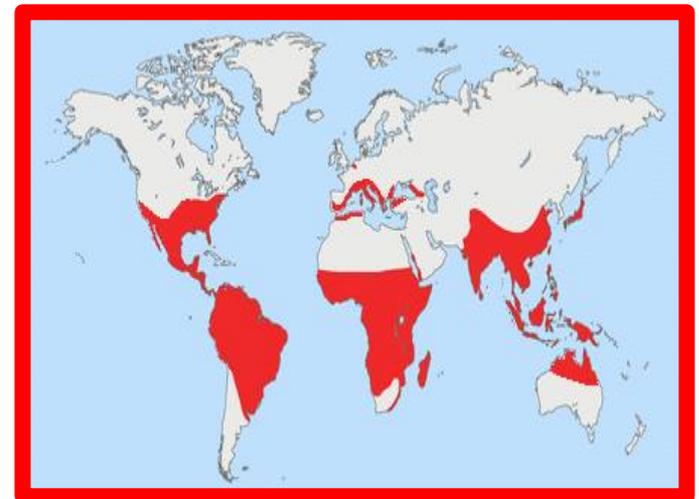
Ecologia

A. africanus



Vettori dello
ZIKV
Aedes spp

A. aegypti



A. albopictus

Lo ZIKV: una minaccia per l'Europa?

L'Europa è l'unico continente in cui lo Zika virus non si è ancora diffuso.

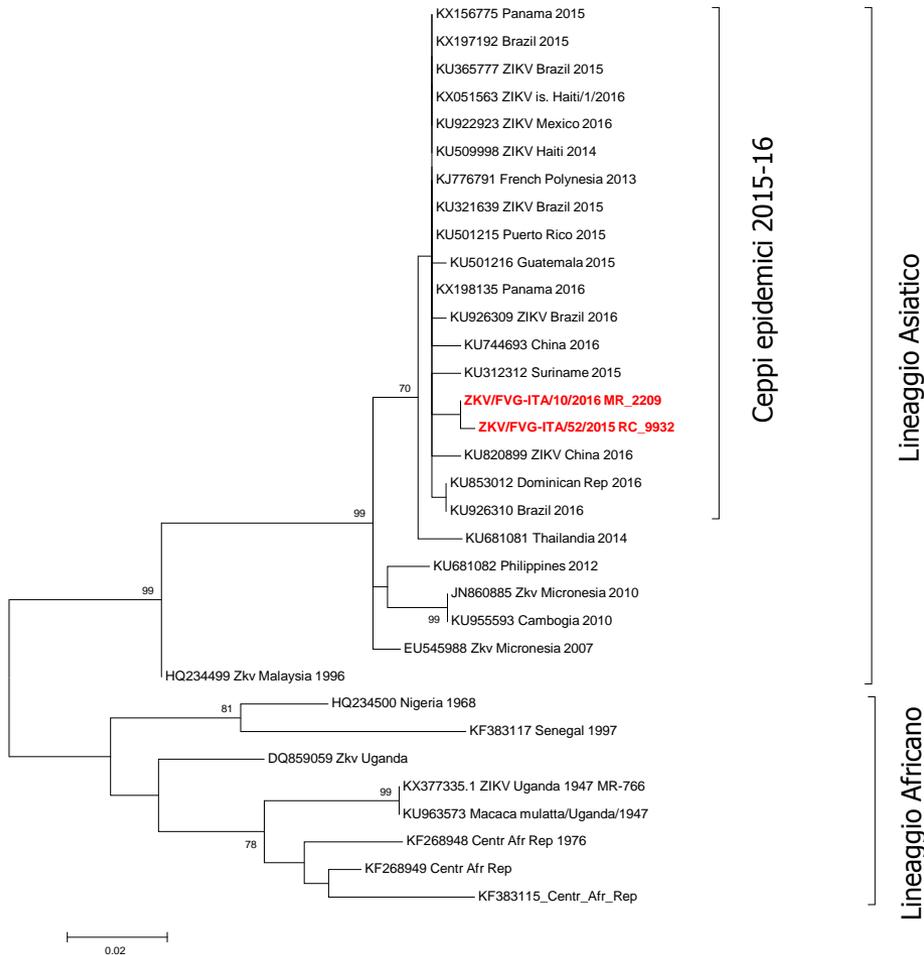
Numerosi casi di importazione fin dal 2013: **i casi di importazione rappresentano una via d'accesso per il virus all'Europa.**

Presenza di *A. albopictus*



Rischio di introduzione del virus, specialmente per l'Italia che è il paese maggiormente infestato dal vettore

Zikavirus in FVG



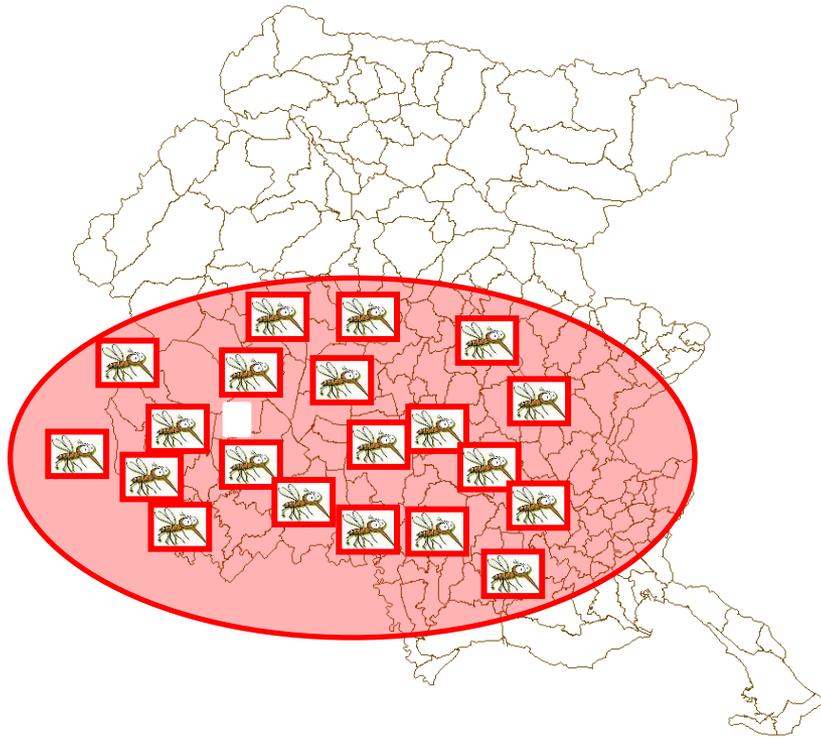
- Casi confermati: 3
 - Colombia
 - Santo Domingo
 - Brasile
- Casi probabili: 2

Casi di arboviroosi confermate presso il centro di riferimento del FVG

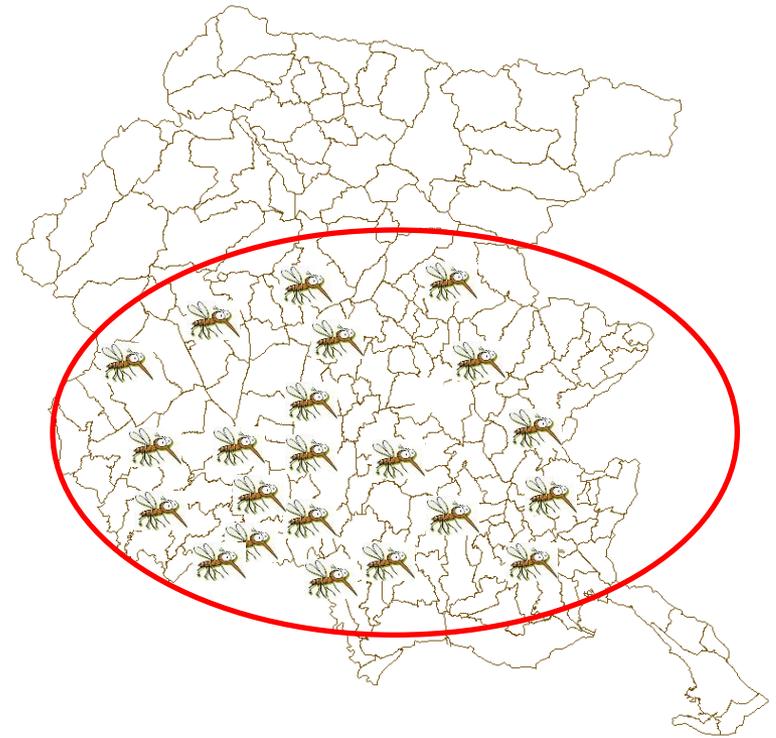
Anno	TBEV	WNV	CHKV	DENV	ZKV	Totale
2010	2			1		2
2011	6			2		8
2012	6	1				7
2013	10					10
2014	2	1	2	3		8
2015			1		1	2
2016	1		2	2	2	7
2017	1			1		2
2018	3	46		2		51
Totale	31	48	5	11	3	98

Quale prevenzione?

Arbovirosi endemiche



Arbovirosi di importazione

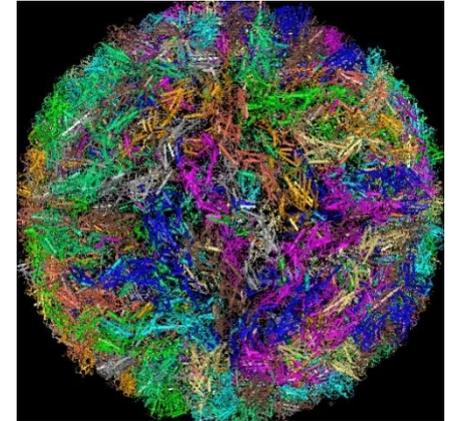




TBE

FLAVIVIRUS

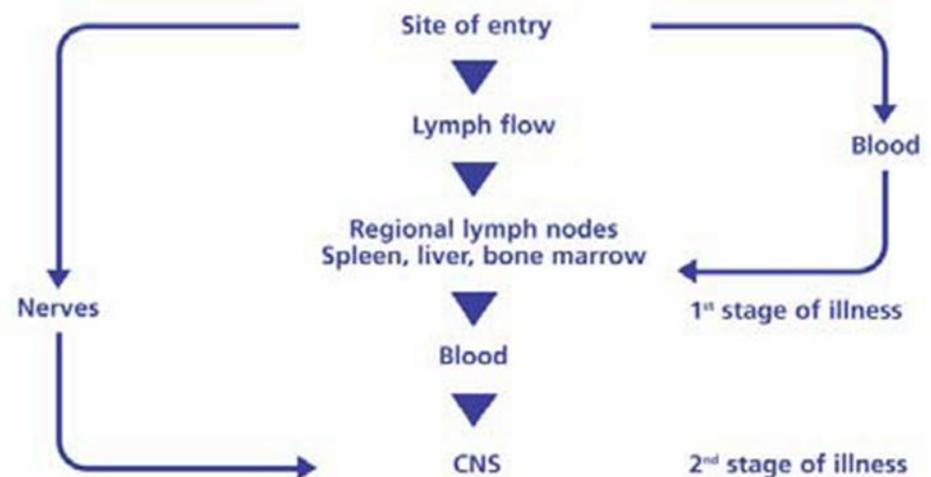
- 3 Sottotipi
 - Far Eastern
 - Siberian
 - West European



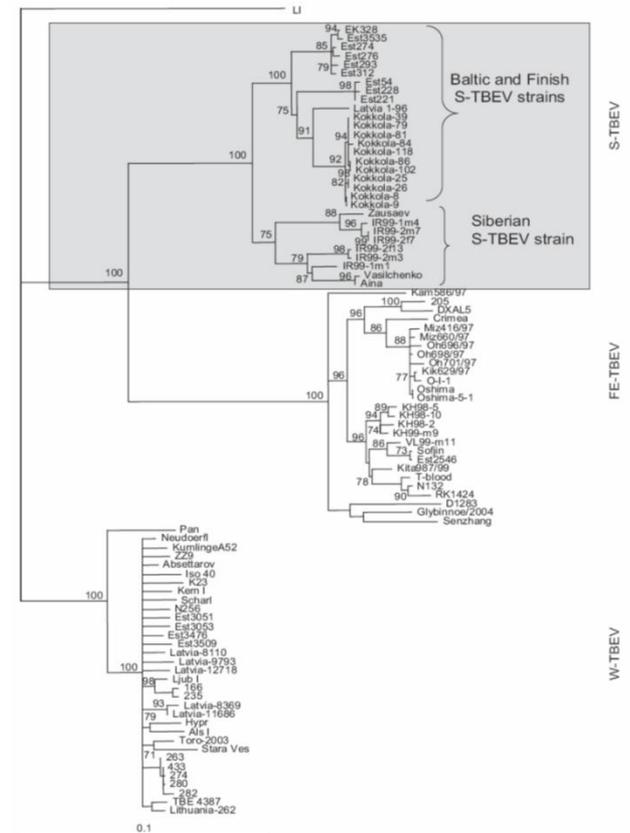
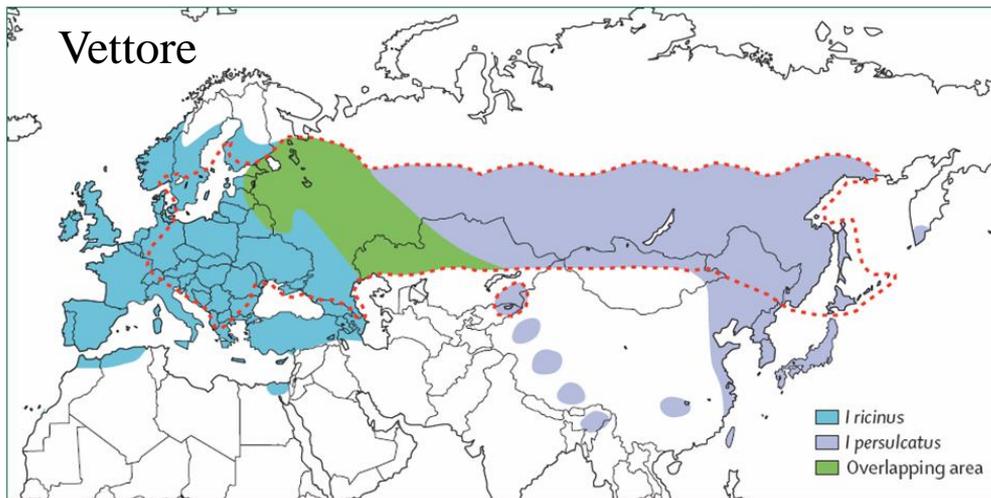
Patogenesi

- Andamento bifasico
- Incubazione 7-14 giorni
- Forme neurologiche 25%
 - 2/3 guarigione
 - 1/3 sequele
 - Neuropsichiatriche 10-20%
 - Paresi, atrofie 3-11%
 - Mortalità: 1-2% (Europa)

THE SPREAD OF TBE-VIRUS IN THE ORGANISM



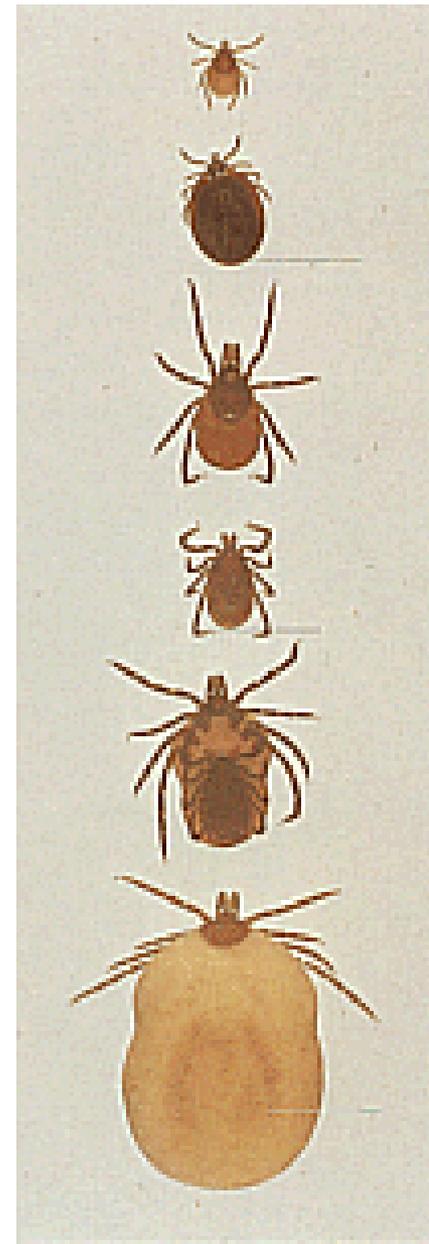
Diffusione dei sottotipi di TBEV



VETTORE *Ixodes ricinus*

- Phylum *Arthropoda*
 - Classe *Arachnida*
 - Ordine *Acarina*
 - Famiglia *Ixodidae*
- Ixodes persulcatus*
- Ixodes ricinus*

- zecca dura, ectoparassita, ematofaga
- tre stadi maturativi: larva, ninfa, adulto
- la femmina assume 3 pasti di sangue (il maschio 2)



CICLO di TRASMISSIONE DI TBEV

- **TRASMISSIONE VERTICALE:** trans-ovarica
Femmina adulta infetta → uova

- **TRASMISSIONE TRANS-STADIALE**

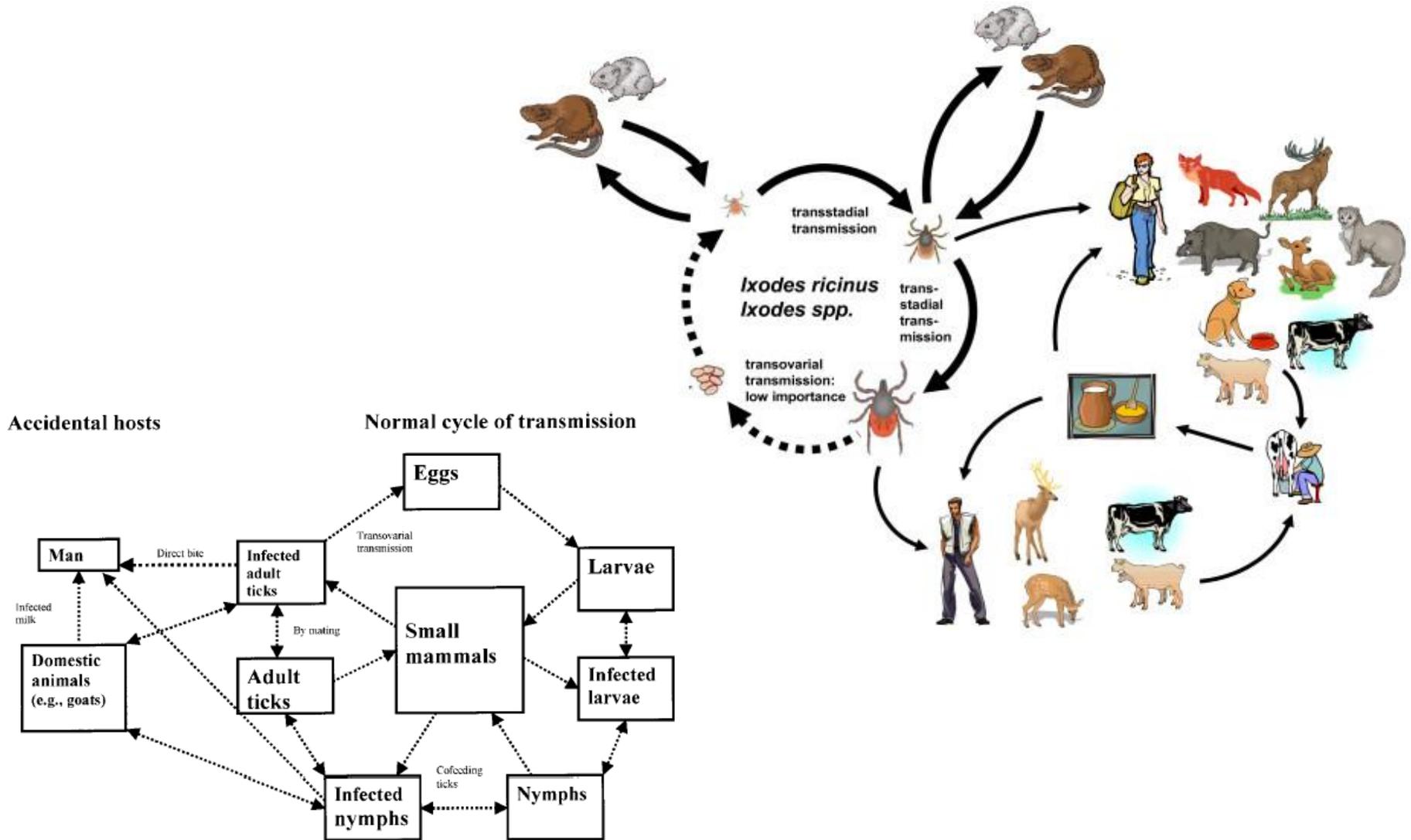
TRASMISSIONE ORIZZONTALE :

- **INFEZIONE SISTEMICA:**

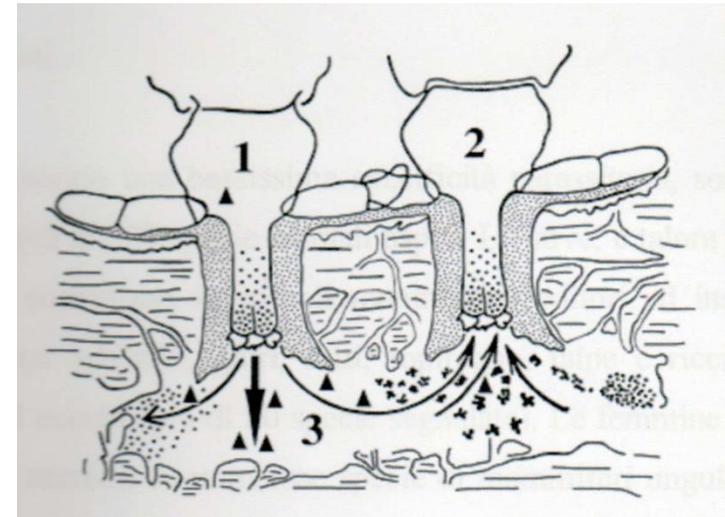
Zecca infetta → ospite → **infezione sistemica** →
zecca non infetta

- **Co-feeding**, zecca infetta e zecche non infette
che si alimentano contemporaneamente sullo
stesso ospite non viremico

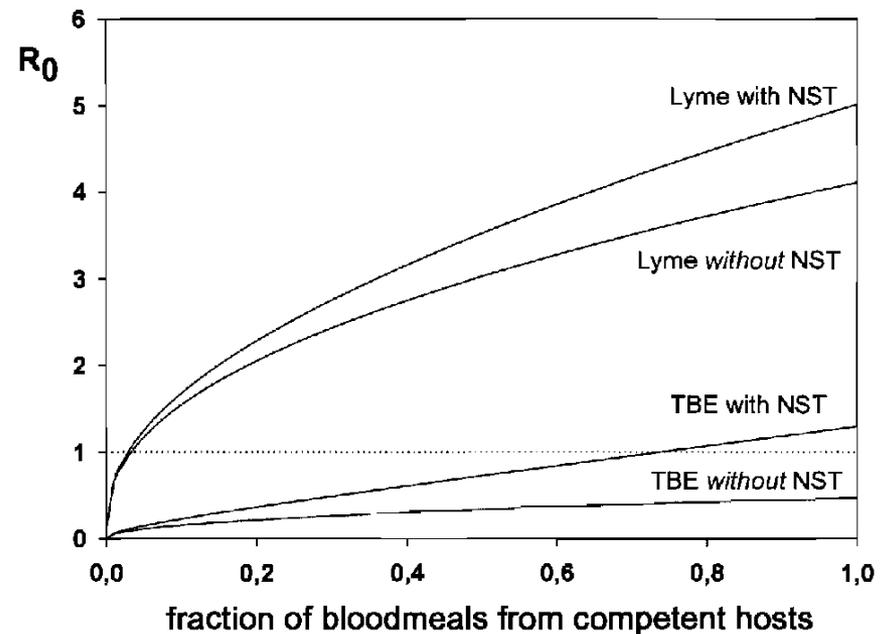
Ciclo biologico del virus TBE



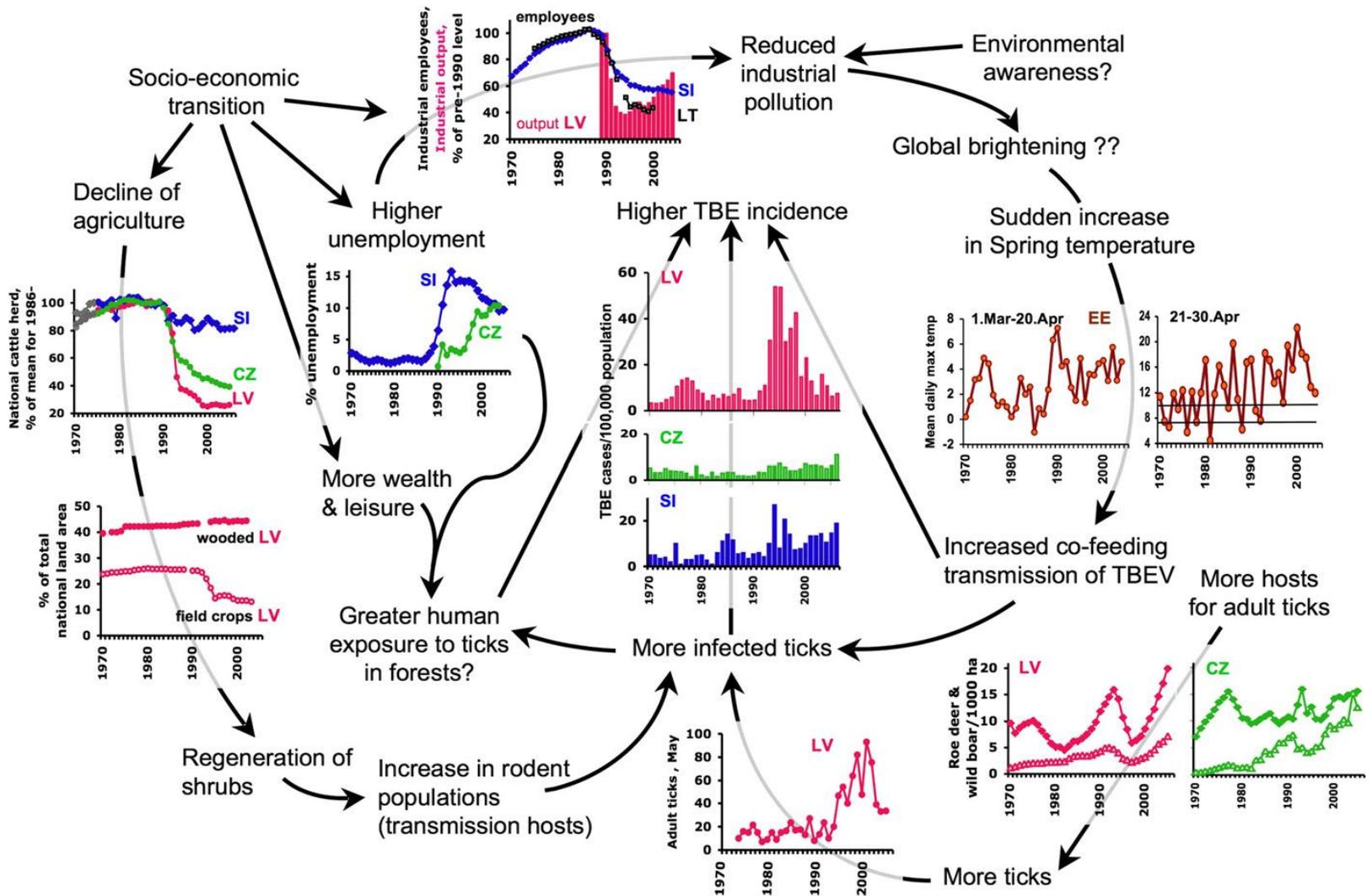
Co-feeding



parametro	stima
Uova per adulto	2.000
Sopravvivenza uovo-larva	0.10
Sopravvivenza larva-ninfa	0.10
Sopravvivenza ninfa-adulto	0.10
Durata pasto larva	2.5
Durata pasto ninfa	3.5
Durata pasto adulto	12
Durata infezione sistemica borrelia	120gg
Durata infezione sistemica TBEV	7gg



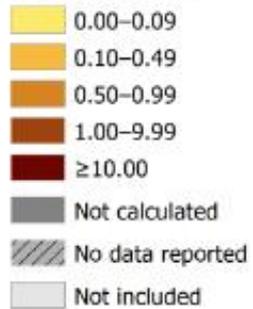
Fattori socio-economici e ambientali



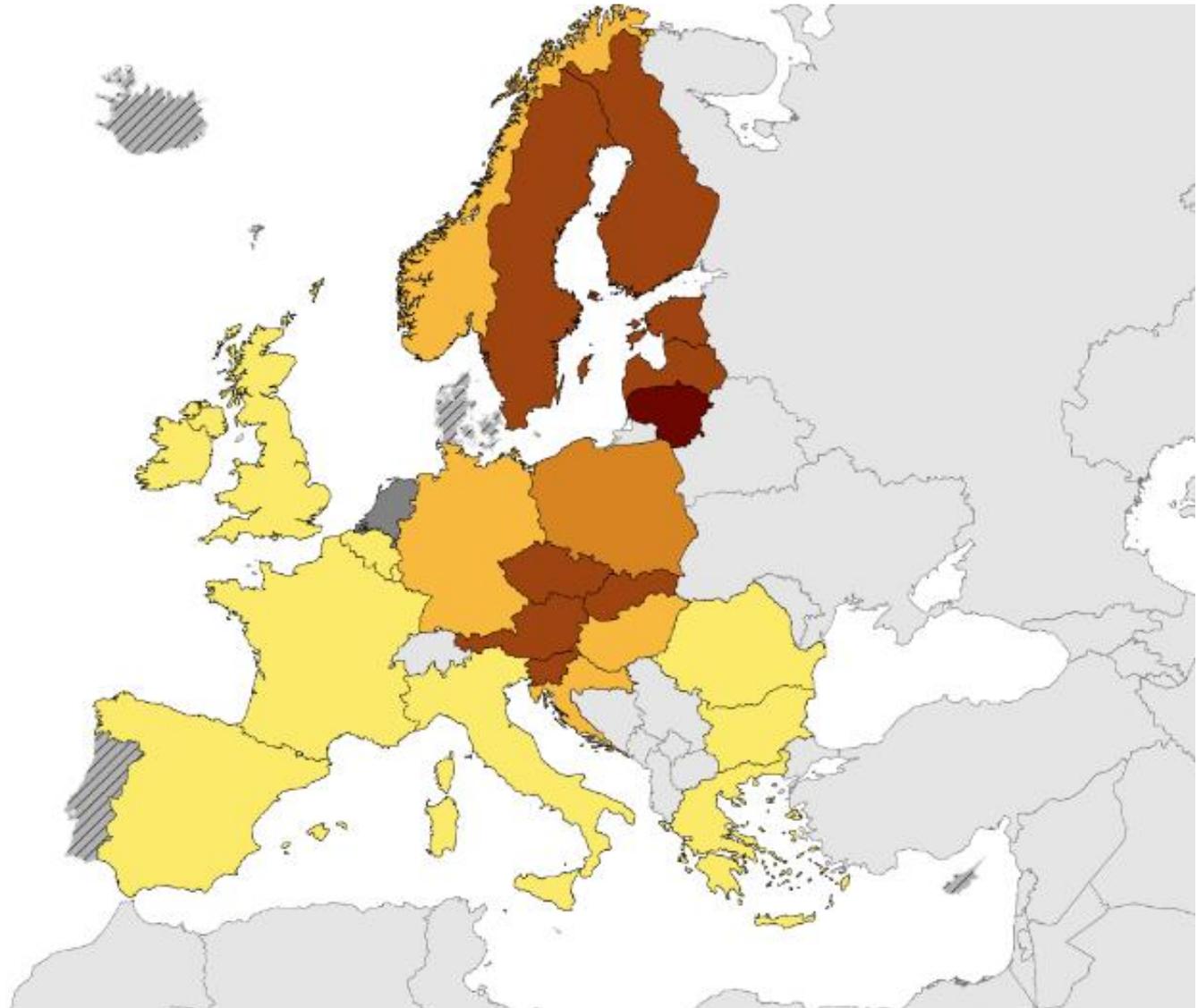
TBE in Europa - 2016



Notification rate

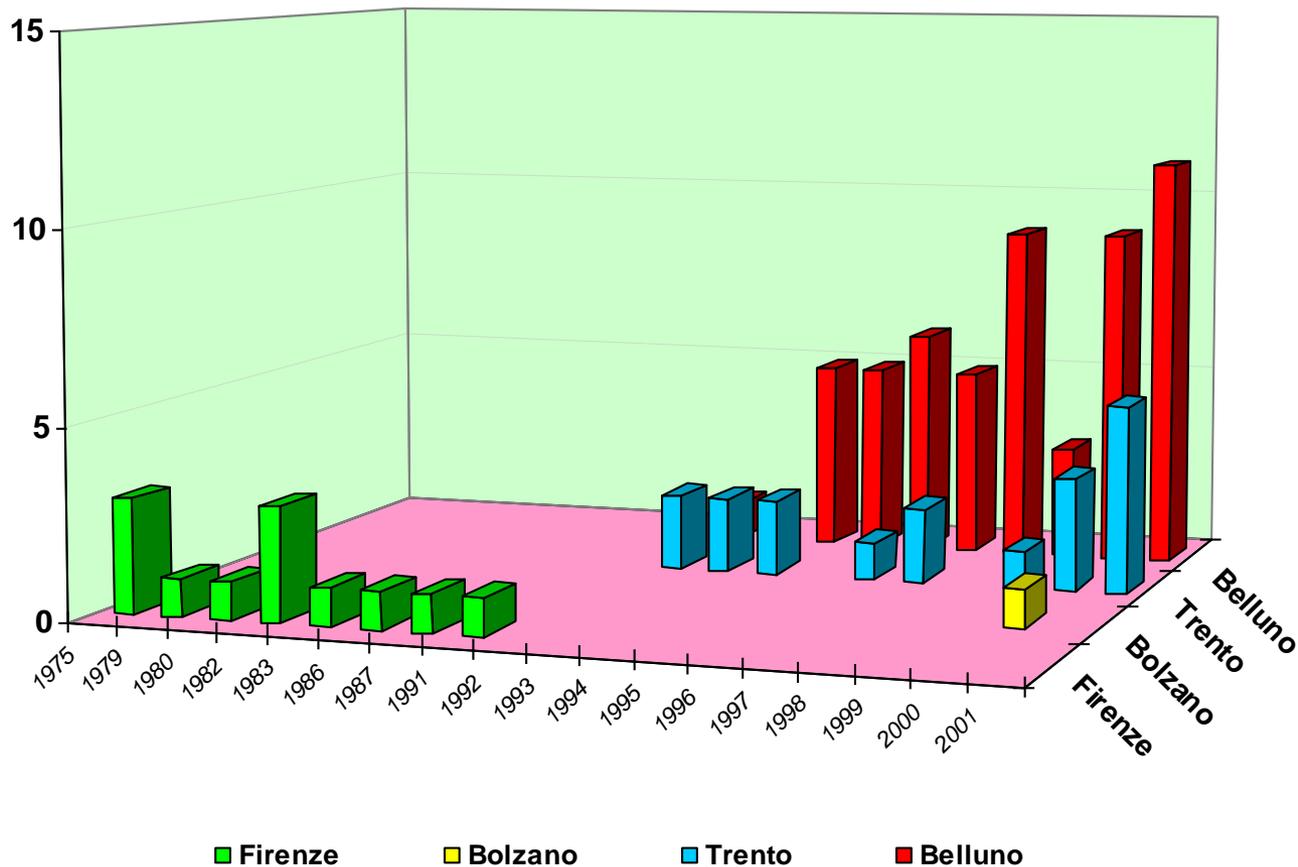


Countries not visible in the main map extent

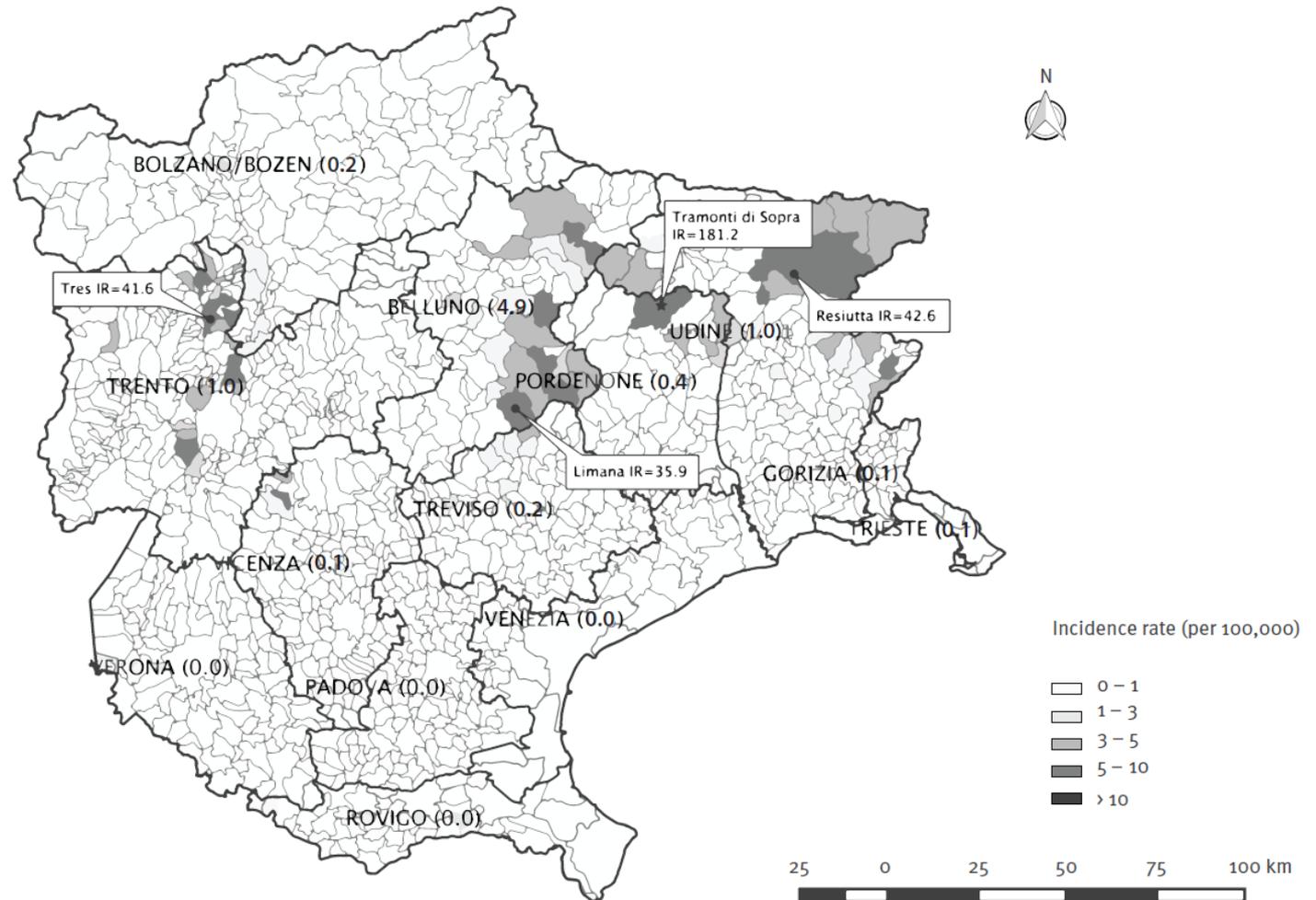


TBE in Italia

Cases of TBE meningoencephalitis diagnosed in Italy



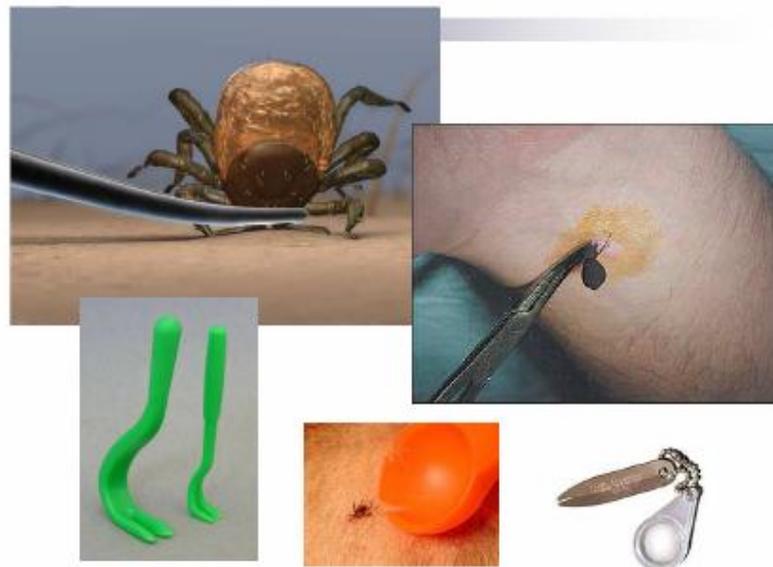
Tassi annui di incidenza di TBE (x100,000 ab.) per provincia nell'Italia nord-orientale, 2000-2013



IR: incidence rate.

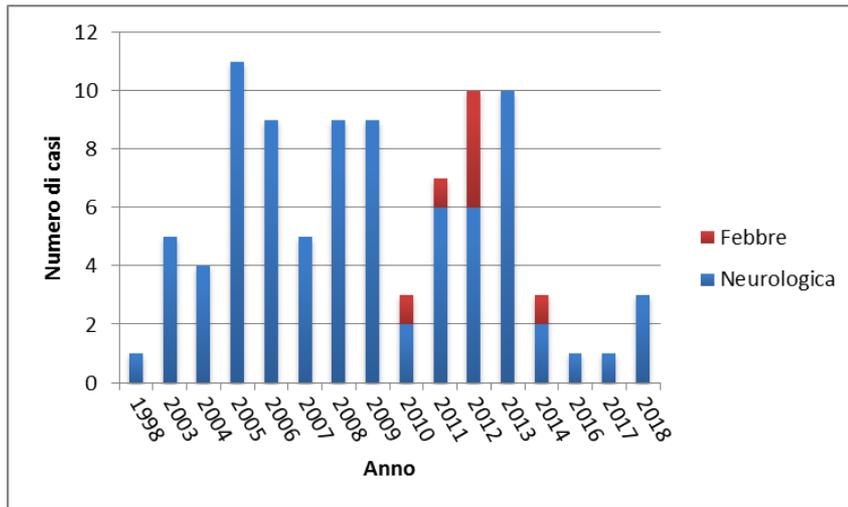
Prevenzione

- Rimozione tempestiva della zecca
- Vaccinazione con vaccino inattivato, tre dosi ai tempi: 0, 1-3 mesi, 6–12 mesi; richiami a cadenza quinquennale
- il vaccino è costituito da virus inattivati (ceppo Neudorfl)

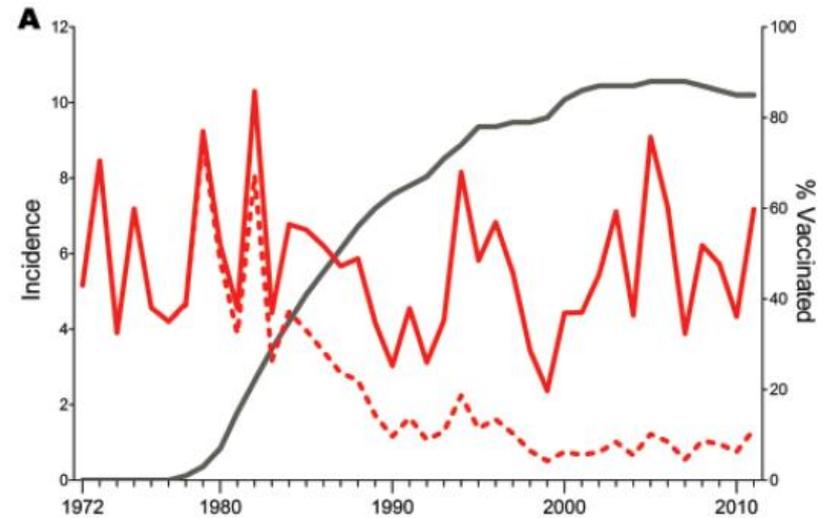


Casi di TBE e vaccinazione

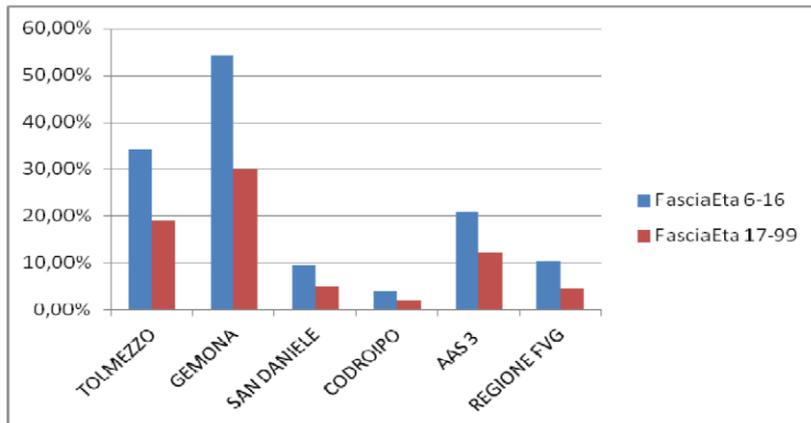
FVG 1998-2018



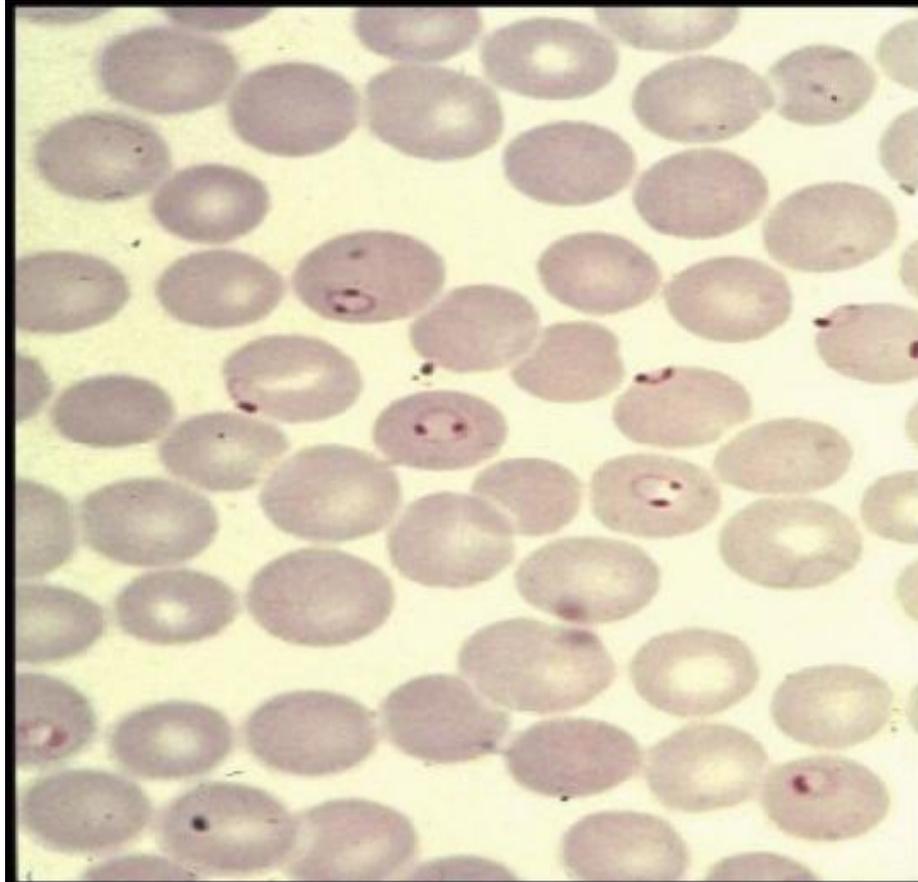
Austria 1972-2012



COPERTURA VACCINALE CONTRO LA TBE NEI DISTRETTI SANITARI DELL'AAS 3 E IN REGIONE



LA MALARIA



Cenni storici

- “Malaria” deriva dal termine medievale “mal aria”
- Definita anche “Paludismo” dalla convinzione che fosse provocata da esalazioni nocive provenienti da zone paludose
- Diffusa nel V secolo a.C. in tutto il Mediterraneo
- Riferimenti già ai tempi dei Sumeri, degli Assiro-Babilonesi e degli Egizi
- Ippocrate ne individuò la tipologia “terzana” e “quartana”
- L’isolamento del *Plasmodium*, il protozoo agente della malattia, risale a fine 800, quando si capì che la malattia si manifestava a seguito alla puntura della zanzara del genere *Anopheles*

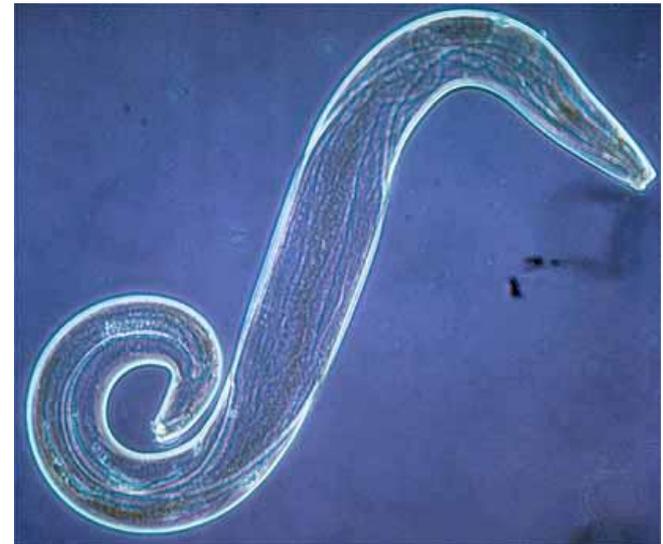
Il parassita

La Malaria è una parassitosi causata da protozoi del genere *Plasmodium*

Le specie più diffuse nell'uomo sono:

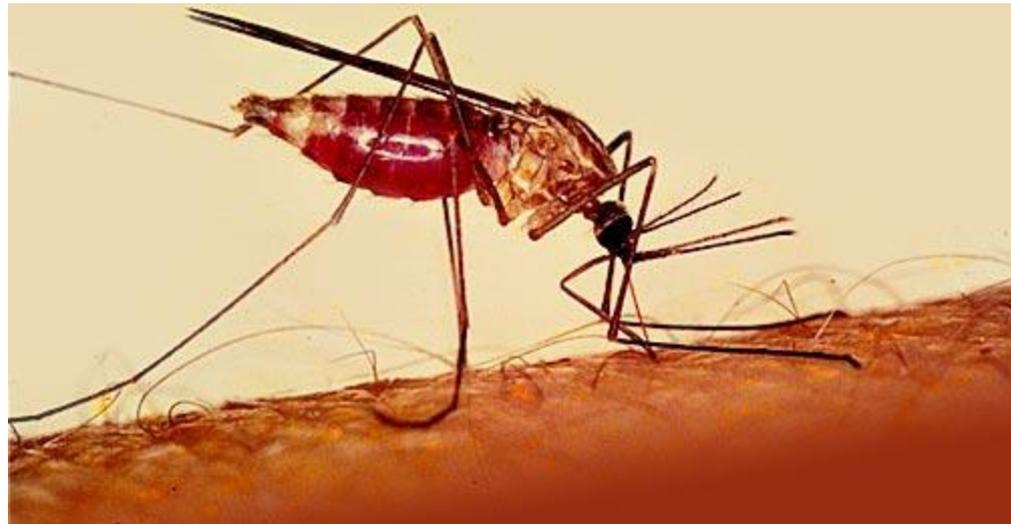
- Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax* (le più comuni e mortali)
- Plasmodium malariae*
- Plasmodium ovale*
- Plasmodium knowlesi*

Quella col più alto tasso di mortalità è la *Plasmodium falciparum*



Il vettore

Il serbatoio del parassita è rappresentato dagli individui infettati, mentre i vettori sono rappresentati dalle zanzare del genere *Anopheles*

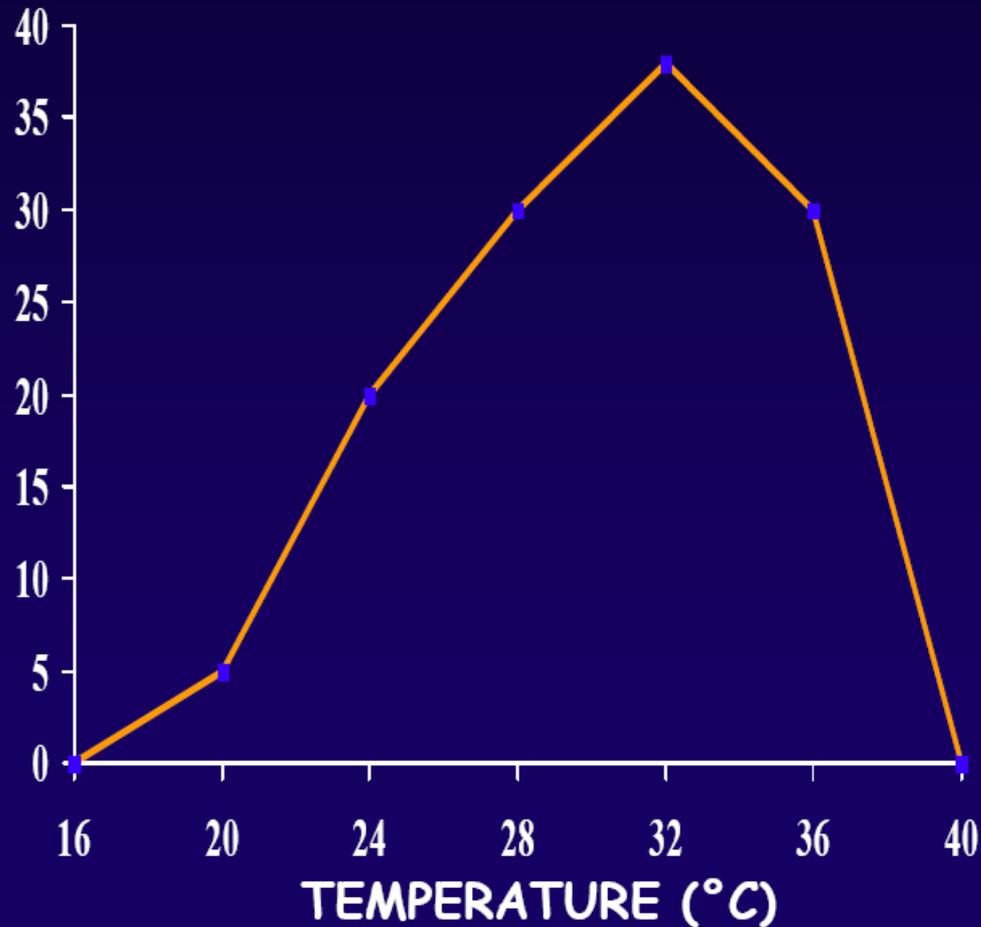


L'Ambiente

- Temperatura (altitudine, posizione geografica)
- Umidità (piogge, fattori geologici)
- Terreno (caratteristiche intrinseche e acquisite)

EFFETTO della TEMPERATURA sulla TRASMISSIONE

VECTORS SURVIVING
SPOROLOGY (%)

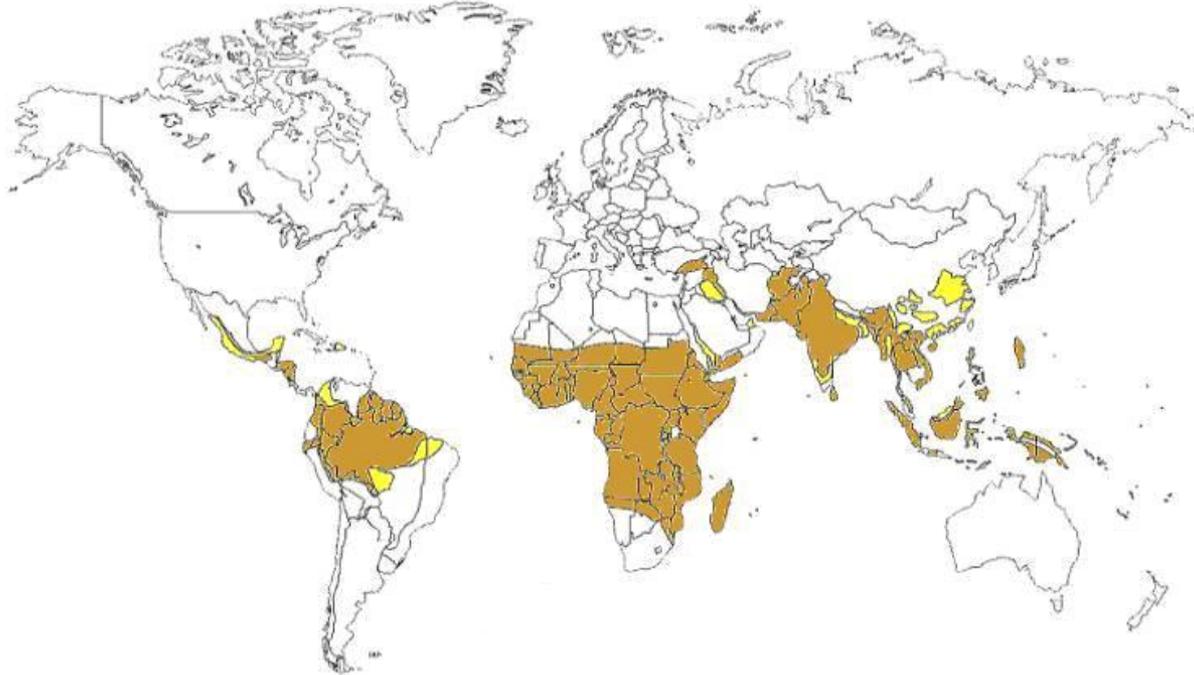


Aspetti epidemiologici

Secondo l'OMS la Malaria oggi, assieme a TBC e AIDS, è una delle principali emergenze sanitarie del pianeta

- 500 milioni di nuovi casi ogni anno
- È endemica in > 90 paesi
- 1 milione di morti all'anno
- Il 90% dei decessi in Africa sub-sahariana
- Principale causa di mortalità <5 aa (20%)

Distribuzione della Malaria



Aree endemiche



Aree con trasmissione stagionale dell'infezione



Aree indenni

Aspetti epidemiologici

Casi di Malaria notificati nel 2006 in Italia

In **Italia** nel periodo 2002-2006 si è registrata una diminuzione tra l'1% e il 7% dei casi di malaria importata

PROVENIENZA		TIPO DI PLASMODIO	
Africa	561	<i>falciparum</i>	550
Asia	28	<i>vivax</i>	43
Americhe	6	<i>malariae</i>	9
Oceania	2	<i>ovale</i>	27
Non noto	33	Forme miste	1
Totale	630	Totale	630

MOTIVO DELL'ESPATRIO		ETA' DEI PAZIENTI		SESSO	
Lavoro	68	0-19	77	Maschi	404
Turismo	63	20-39	297	Femmine	211
Visita a parenti	339	40 e oltre	164	Non noto	15
Missioni/volontari	34	Non noto	92		
Non noto	126				
Totale	630	Totale	630	Totale	630

(dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Ministero della Salute)

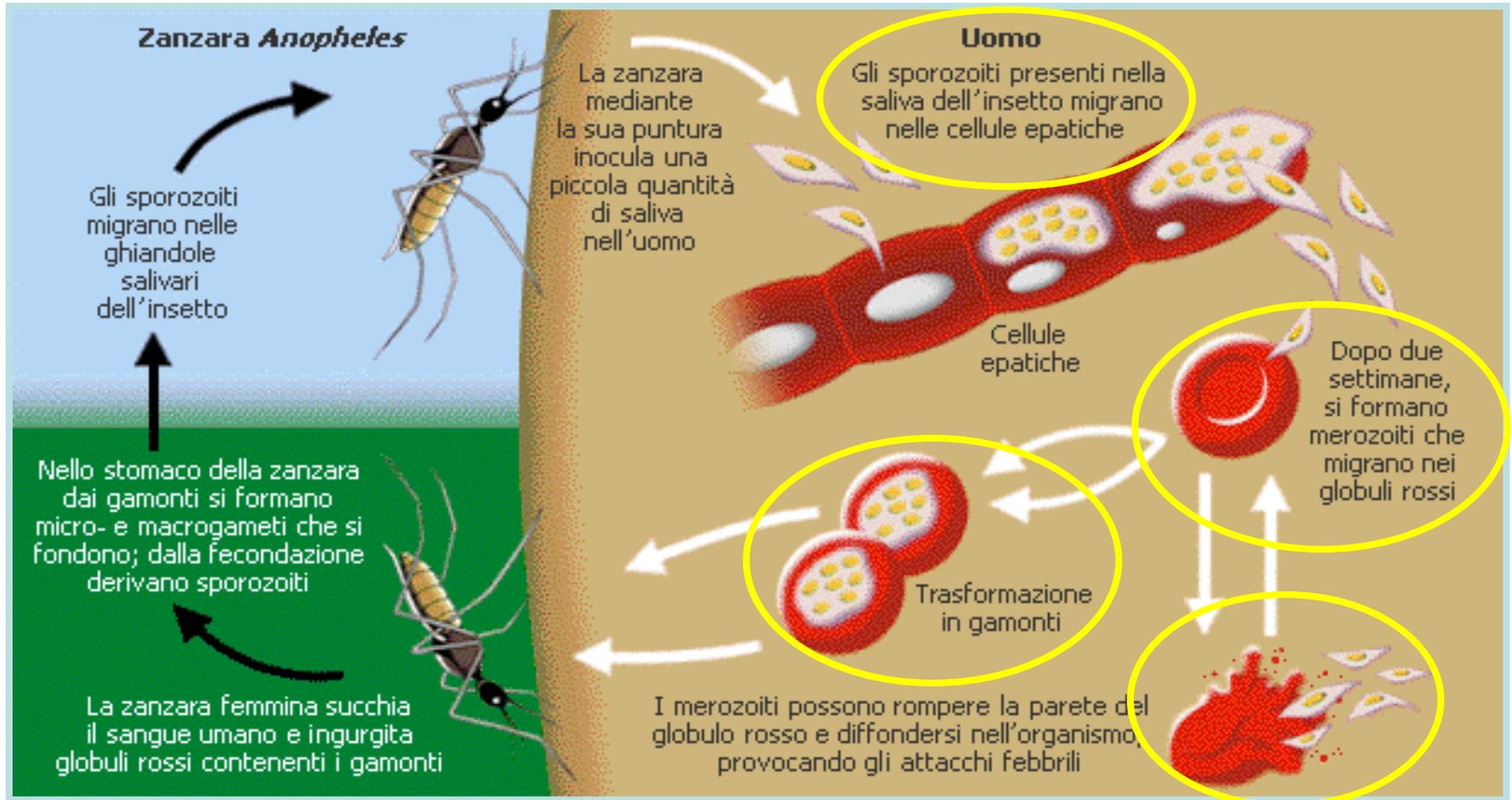
Trasmissione

La Malaria non si trasmette per contagio interumano diretto ma soltanto attraverso le **zanzare** *Anopheles*

oppure

- trasfusioni di sangue (Malaria indotta)
- da madre a feto (Malaria congenita)
- trapianti d'organo

Ciclo Vitale



Sintomatologia

- Caratteristiche simil influenzali tra gli 8 e i 30 giorni dall'infezione
- Oscillazioni termiche con innalzamento di T anche fino a 40°C
- Cefalea, nausea, vomito, diarrea, mialgie

Questo ciclo è diverso per ogni tipo di plasmodio

Infezione da *Plasmodium falciparum* (Terzana maligna)

- Periodo di Incubazione breve (9-19 giorni)
- Oltre il 50% dei globuli rossi infetti
- Febbre elevata, cefalea, nausea, vomito, epatomegalia, delirio, ipotensione, disidratazione, ittero
- Può degenerare in *Malaria cerebrale* fino al coma

Infezione da *Plasmodium vivax* (Terzana benigna o Malaria primaverile)

- Periodo di Incubazione 13-17 giorni
- Dal 2 al 5% dei globuli rossi infetti
- Febbre, epatomegalia
- I casi diagnosticati si risolvono in tempi brevi
- Possono verificarsi recidive

Infezione da *Plasmodium ovale* (Terzana benigna)

- Periodo di Incubazione 12-20 giorni
- Dal 2 al 5% dei globuli rossi infetti
- Infezione simile a *P. vivax*
- Possono verificarsi recidive anche fino a 5 anni

Infezione da *Plasmodium malariae* (Malaria Quartana)

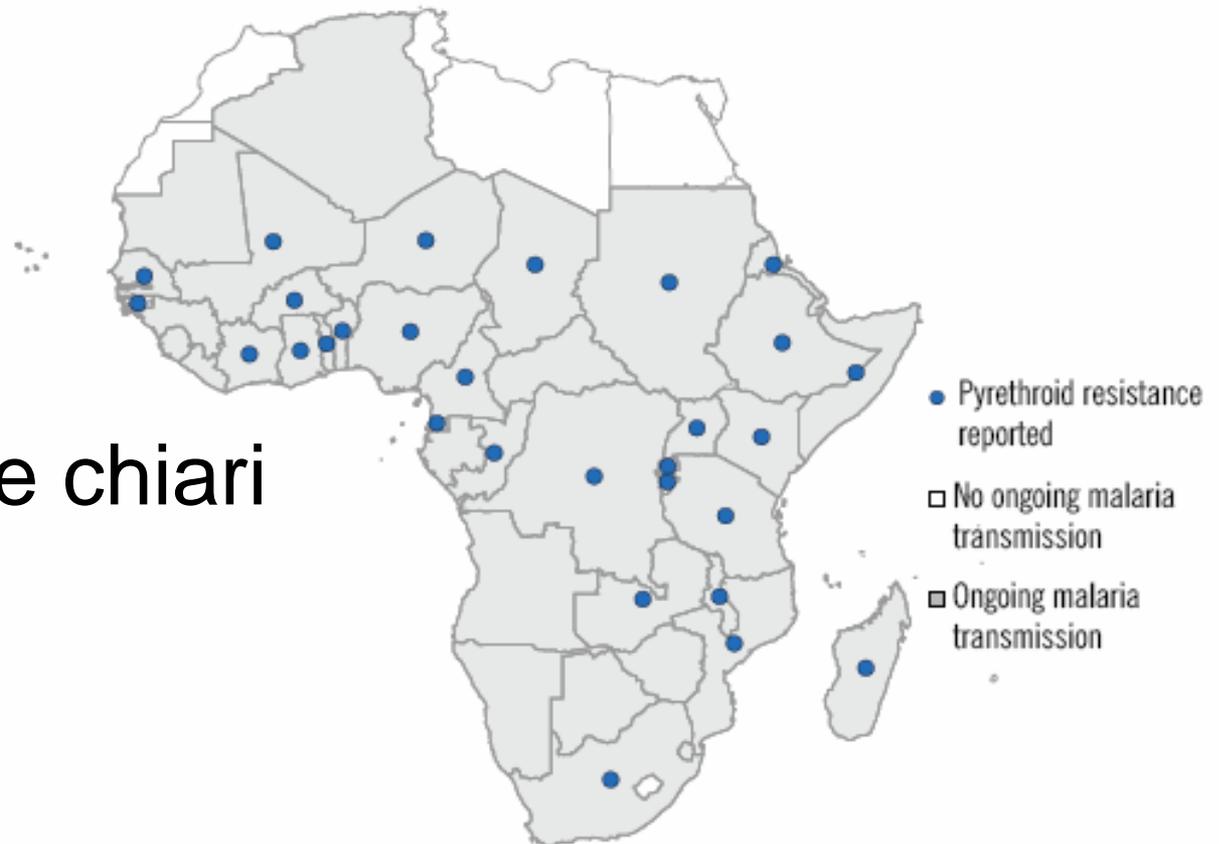
- Periodo di Incubazione 18-40 giorni
- Limitato numero di cellule infette
- Possono verificarsi recidive periodicamente anche fino a 50 anni

Profilassi della malaria

- **Informazioni al viaggiatore**
- **Misure di protezione personale**
- **Chemioprofilassi**
- **Trattamento “stand-by” (trattamento presuntivo di emergenza)**

Misure volte a ridurre le punture d'insetto

Figure 4.9 Malaria-endemic countries in Africa reporting resistance to pyrethroids in at least one malaria vector in at least one monitoring site, 2011.



- Abiti lunghi e chiari
- Repellenti
- Zanzariere

Chemioprofilassi

- paese visitato
- specie di *Plasmodio* prevalente
- diffusione della chemio-resistenza
- tipo di soggiorno
- durata
- altitudine
- compliance del viaggiatore

Farmaci Antimalarici

Classificati in base allo stadio del parassita su cui agiscono e alla loro finalità d'uso

- Farmaci impiegati in profilassi
 - Agiscono sulle forme tissutali iniziali del plasmodio localizzate nel fegato
- Farmaci utilizzati per prevenire le ricadute
 - Agiscono sulle forme tissutali latenti del plasmodio, dette **ipnozoiti**, che permangono nel fegato (tipiche di *P. vivax* e *P. ovale*)
- Schizonticidi ematici
 - Agiscono sugli stadi eritrocitari del plasmodio sopprimendo le manifestazioni cliniche
 - **Ad azione rapida**: cloroquina e chinino e derivati, atovaquone, endoperossidi dell'artemisinina
 - **Ad azione lenta** (meno efficaci): antifolati e antibiotici
- Gametocitocidi
 - Agiscono contro le forme eritrocitarie sessuate evitando la trasmissione alle zanzare
 - Cloroquina e chinino per *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*
 - Primachina per *P. falciparum*

Principi attivi impiegati in profilassi

Clorochina (Clorochina®; Aralene®; Avloclor®; Nivaquine®; Resochine®)

- ❑ Blocca la sintesi del DNA e l'attività di alcuni importanti enzimi per il parassita
- ❑ Ormai trova un limitato impiego a causa del crescente numero di ceppi resistenti
- ❑ Effetti collaterali di lieve entità

Meflochina (Lariam®; Mephaquine®)

- ❑ Impiegata in tutto il mondo in zone a prevalenza di *P. falciparum*
- ❑ Somministrata 1 volta alla settimana
- ❑ Effetti indesiderati: attacchi di panico, convulsioni, cefalea, allucinazioni, ansia

Proguanile (Paludrine®; atovaquone+ proguanile – Malarone®)

- ❑ Inibisce l'enzima Diidrofolato reductasi del plasmodio
- ❑ Somministrato in associazione all'atovaquone

Doxiciclina (Bassado®; Vibramycin®)

- ❑ Antibiotico del gruppo delle tetracicline
- ❑ Molto impiegato in profilassi
- ❑ Effetti collaterali: fotosensibilizzazione, vaginiti, vertigini, diarrea, infiammazioni dell'esofago

❑ Primachina (non in commercio in Italia, farmaco di uso ospedaliero)

- ❑ Attiva contro le forme intraepatiche di tutte le specie di parassiti
- ❑ Impiegata anche in terapia come schizonticida ematico contro *P. falciparum*

Principi attivi impiegati in terapia

Oltre a cloroquina, meflochina, atovaquone e proguanile

Chinino o Chinina (Chinina Cloridrato®; Chinina Solfato®)

- Schizonticida ematico efficace contro le 4 specie
- Impiegato fino alla scoperta della cloroquina
- Simile alla chinidina (può causare aritmie fatali)
- È necessario monitorare costantemente i livelli glicemici
- Trattamento prolungato può portare al **Cinchonismo** (vomito, diarrea, insufficienza renale acuta, disturbi visivi e uditivi)

Artemisinina e derivati

- Schizonticidi ematici molto potenti (da 5 a 10 volte più potenti delle molecole abituali)
- Breve persistenza nell'organismo → minimo rischio di resistenza
- Attualmente l'OMS raccomanda l'uso delle "Terapie di Combinazione a base di Artemisinina (ACTs)"
- Non conseguono una cura definitiva (trattamento associato ad altri farmaci)

Prospettive future

- **Artemisinina e Flavonoidi:** associazione che sembra reagire 10 volte più rapidamente, moltiplicando le possibilità di successo
- **La “zanzara antimalaria”:** metodo italiano per rendere i maschi delle zanzare geneticamente modificati e quindi sterili
- **Il lievito OGM:** un lievito che produce artemisinina a costi inferiori
- **Il Vaccino:** l’OMS prevede entro il 2025 di sviluppare e autorizzare un vaccino efficace al 50%