



DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIOLOGICHE
TORACICHE E VASCOLARI
Sezione di Sanità Pubblica
Unità di Igiene e Sanità Pubblica

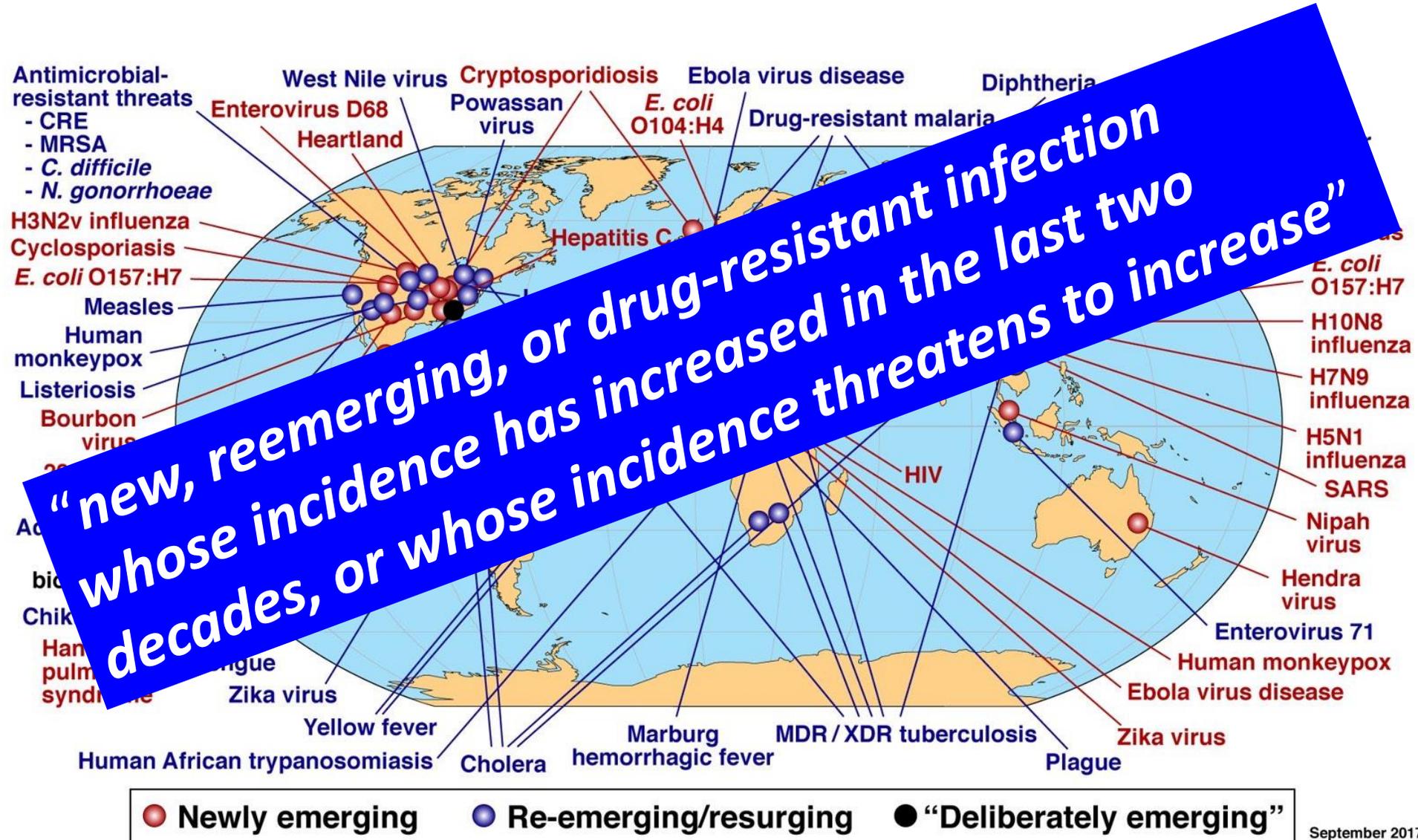
L'epidemiologia delle encefaliti da West-Nile ed altre encefaliti emergenti

Vincenzo Baldo

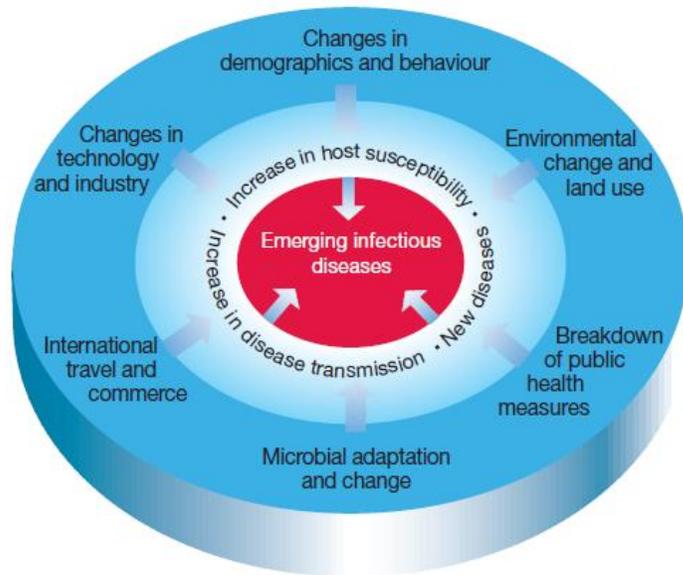


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Emergent and reemergent infections in the last decades



Fattori implicati nelle malattie emergenti e riemergenti



❑ **Fattori legati al microrganismo**
cambiamenti genetici che lo rendono più virulento e resistente

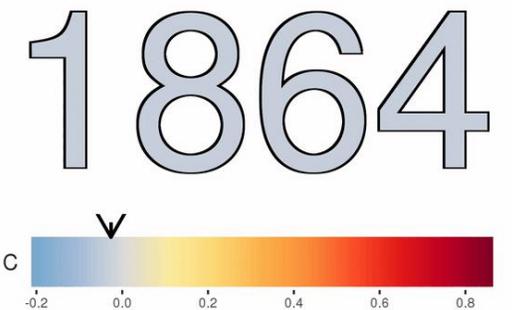
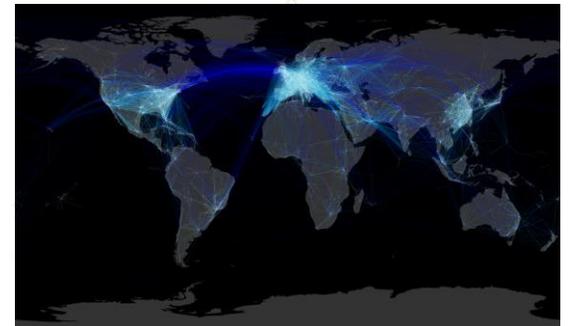
❑ **Fattori umani**
urbanizzazione, spostamenti (viaggi e commercio), attività ricreative favorenti l'interazione ospite-vettore

❑ **Fattori ambientali**
cambiamenti climatici (temperatura-umidità-precipitazioni) che condizionano la distribuzione, l'abbondanza e il ciclo evolutivo dei vettori

GLOBAL

A failure to address the problem of antibiotic resistance could result in:

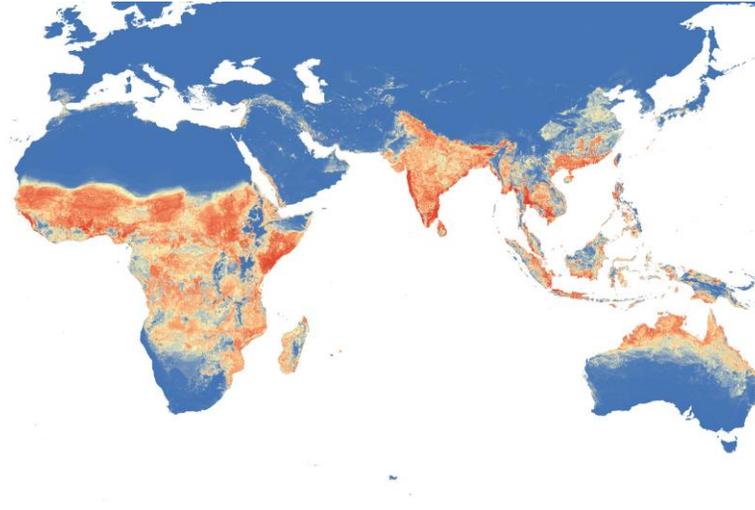
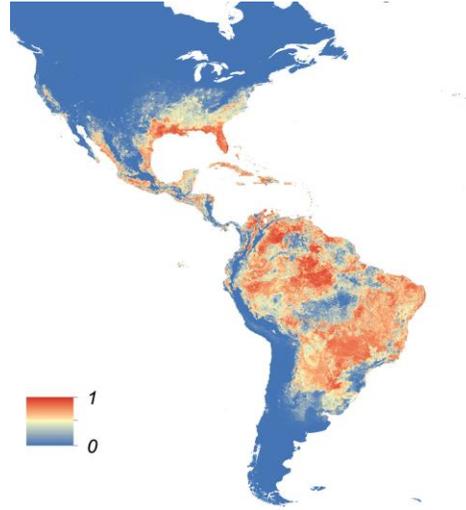
10m deaths per year by 2050
Costing \$100 trillion in economic output



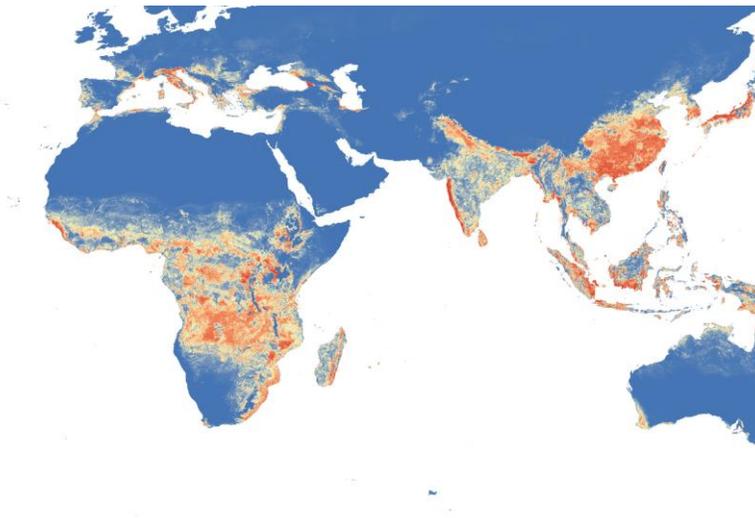
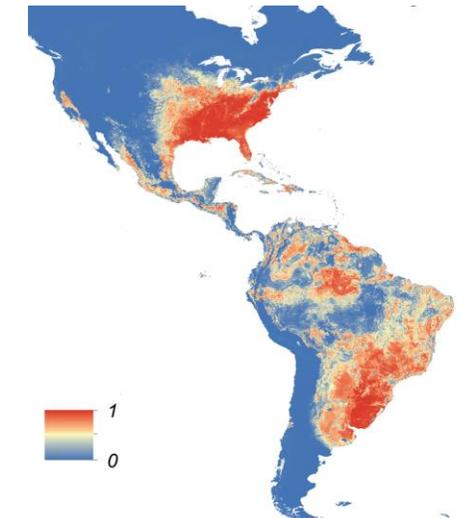
Distribuzione vettori



Aedes aegypti



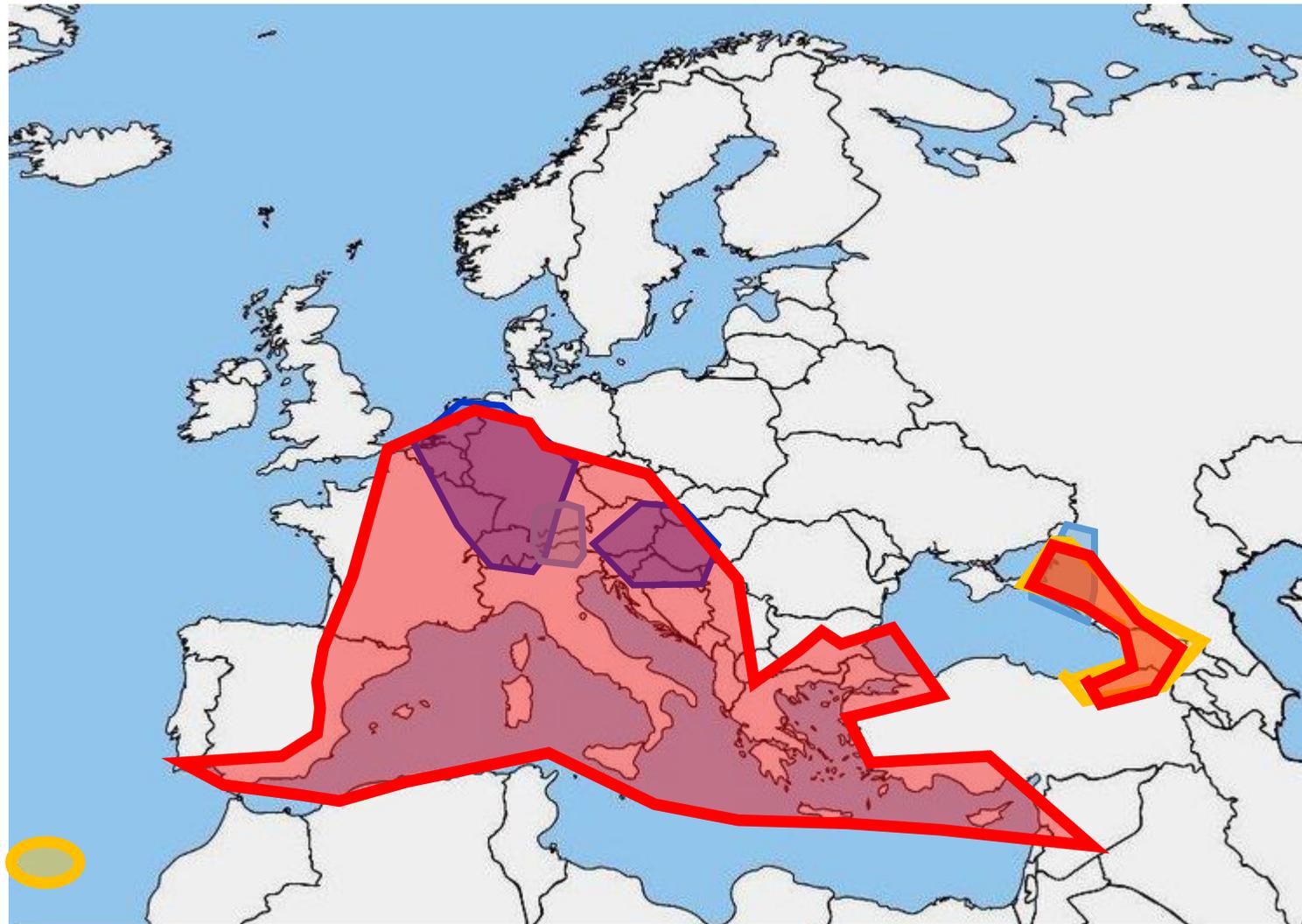
Aedes albopictus



Una zanzara depone da 40 a 90 uova per volta può effettuare anche 7 deposizioni (media di 300-350 uova/femmina)

Da DUE zanzare nate a marzo, semmai tutte le uova si schiudessero e tutte le nasciture si riproducessero, nascerebbero tante zanzare, che, a ottobre, coprirebbero 64 volte il tragitto terra luna

Distribuzione in Europa delle zanzare Aedes spp.



Aedes albopictus

Aedes aegypti

Aedes koreicus

Aedes japonicus

Importanza clinica della trasmissione vettoriale

Aedes spp.



Culex spp



Anopheles spp.



Phlebotominae spp



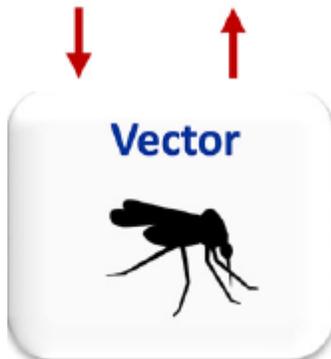
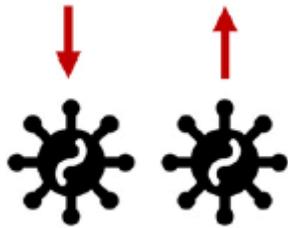
Ixodes spp.



Vector	Flaviviridae	Togaviridae	Bunyavirales	Reoviridae
<i>Aedes</i> spp. mosquitoes	dengue virus (DENV), yellow fever virus (YFV), Zika virus (ZIKV)	chikungunya virus (CHIKV), Mayaro virus (MAYV), Ross River virus (RRV), Barmah Forest virus (BFV),	Rift Valley fever virus (RVFV), La Crosse virus (LACV), Inkoo virus (INKV), Chatanga virus (CHATV), Jamestown Canyon virus (JCV)	Banna virus (BAV)
<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Japanese encephalitis virus (JEV), West Nile virus (WNV), Usutu virus (USUV), Marrey Walley encephalitis virus (MVEV), Saint Louis encephalitis virus (SLEV)	Sindbis virus (SINV), Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV), Eastern equine encephalitis virus (EEV), Western equine encephalitis virus (WEEV), Ross River virus (RRV), Sindbis virus (SINV), Barmah Forest virus (BFV), o'nyong nyong virus (ONNV)	Rift Valley fever virus (RVFV), Batai virus (BATV), Tahyña virus (TAHV), Jamestown Canyon virus (JCV)	Banna virus (BAV), Kadipiro virus (KDV)
<i>Anopheles</i> spp.				
<i>Phlebotominae</i> spp. sandflies			Toscana virus (TOSV), Sandfly fever Naples virus (SFNV), Salehabad virus	
<i>Ixodes</i> spp. ticks	tick-borne encephalitis virus (TBEV), Powassan virus (POWV)			Tribeč virus (TRBV), Lipovnik virus (LIPV), Kemerovo virus (KEMV)
<i>Hyalomma</i> spp. ticks	Alkhumra hemorrhagic fever virus (AHFV)		Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV)	
<i>Haemaphysalis</i> spp. ticks			severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV)	
<i>Dermacentor</i> spp. ticks				Colorado tick fever virus (CTFV)

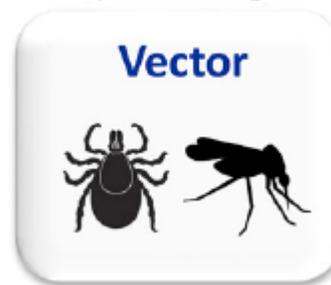
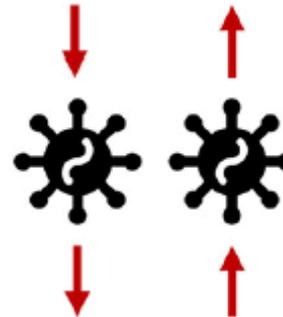
Cicli biologici

Ciclo epidemico urbano



Dengue virus
Yellow fever virus
Zika virus
Chikungunya virus

Ciclo enzootico/epizootico



West Nile Virus
Japanese encephalitis virus
Tick-borne encephalitis virus
Crimean-Congo haemorrhagic fever virus
Toscana virus

ARthropode BORne VIRUS

Artropodi:

- Zanzare
- Flebotomi
- Zecche

Flavivirus

- West Nile Virus
- TBEV
- Usutu
- Dengue
- Febbre gialla
- Zika

Togavirus

- Alphavirus (Chikungunya)

Bunyavirus

- CCHF
- Toscana Virus
- Sicilia Virus

Reovirus

- Bluetongue (vet.)



Infezione
incidentale

Sindromi associate all'infezione da arbovirus

Malattia febbrile

dengue virus
chikungunya virus
o'nyong-nyong virus
etc.

Sindromi congenite

Zika virus

Rash

dengue virus
chikungunya virus
Zika virus
o'nyong-nyong virus
Sindbis virus

Artralgia e mialgia

chikungunya virus, dengue virus
Crimean-Congo haemorrhagic fever virus
sandfly viruses
o'nyong-nyong virus
Sindbis virus
Ross River virus

Sindromi emorragiche

dengue virus
yellow fever virus
Crimean-Congo haemorrhagic fever virus
Rift Valley fever virus

Sindromi neurologiche

West Nile virus
tick-borne encephalitis virus
Japanese encephalitis virus
St. Louis encephalitis virus
Zika virus
Powassan virus
Dengue virus
Toscana virus
Venezuelan and other equine encephalitis viruses
Rift Valley fever virus
La Crosse virus
California encephalitis virus antigenic group

Distribuzione in Europa degli arbovirus associati a malattia umana

Usutu virus

Crimean-Congo
hemorrhagic
fever virus

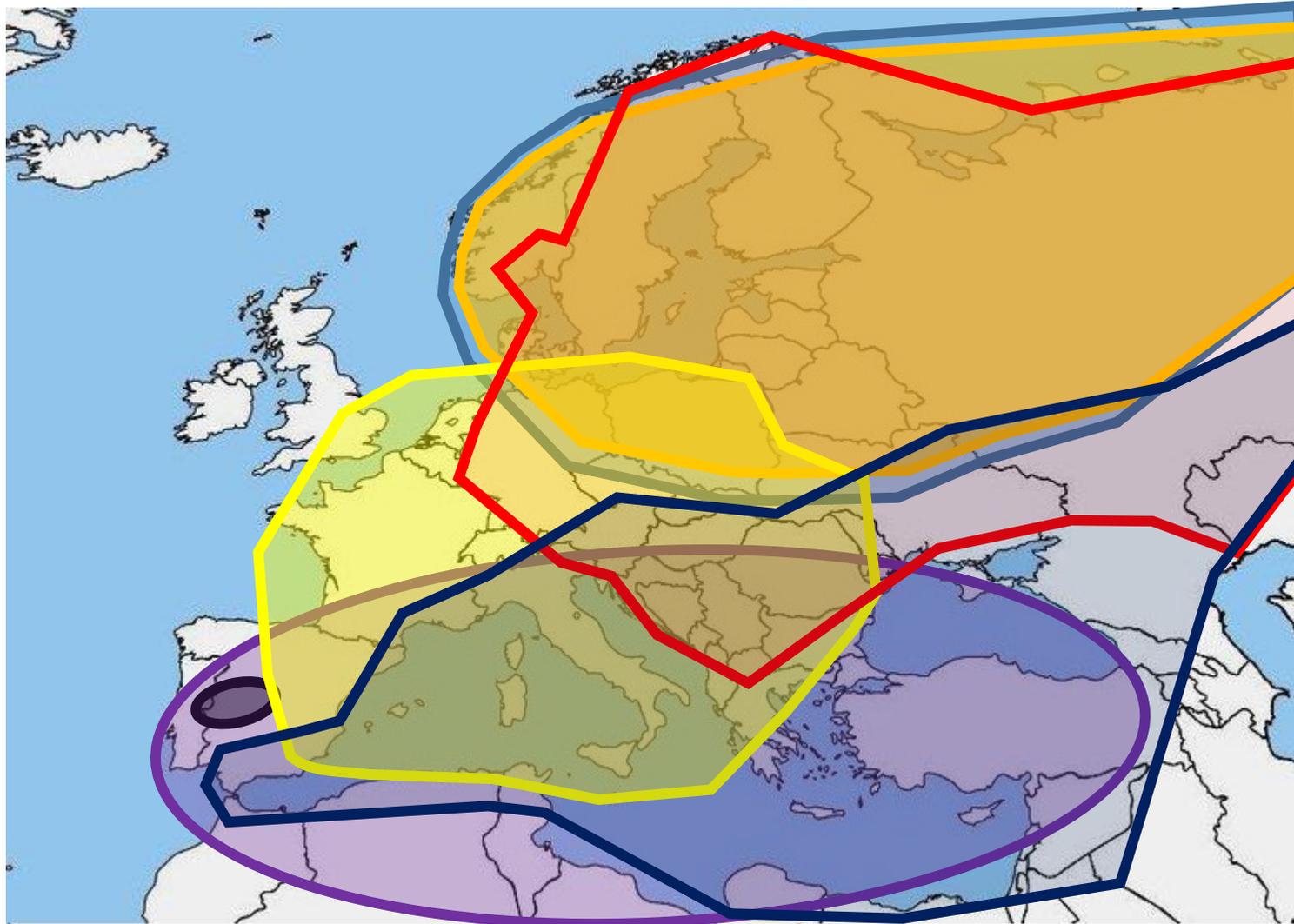
Toscana virus

California
encephalitis virus

Sindbis virus

Tick-borne
encephalitis virus
virus

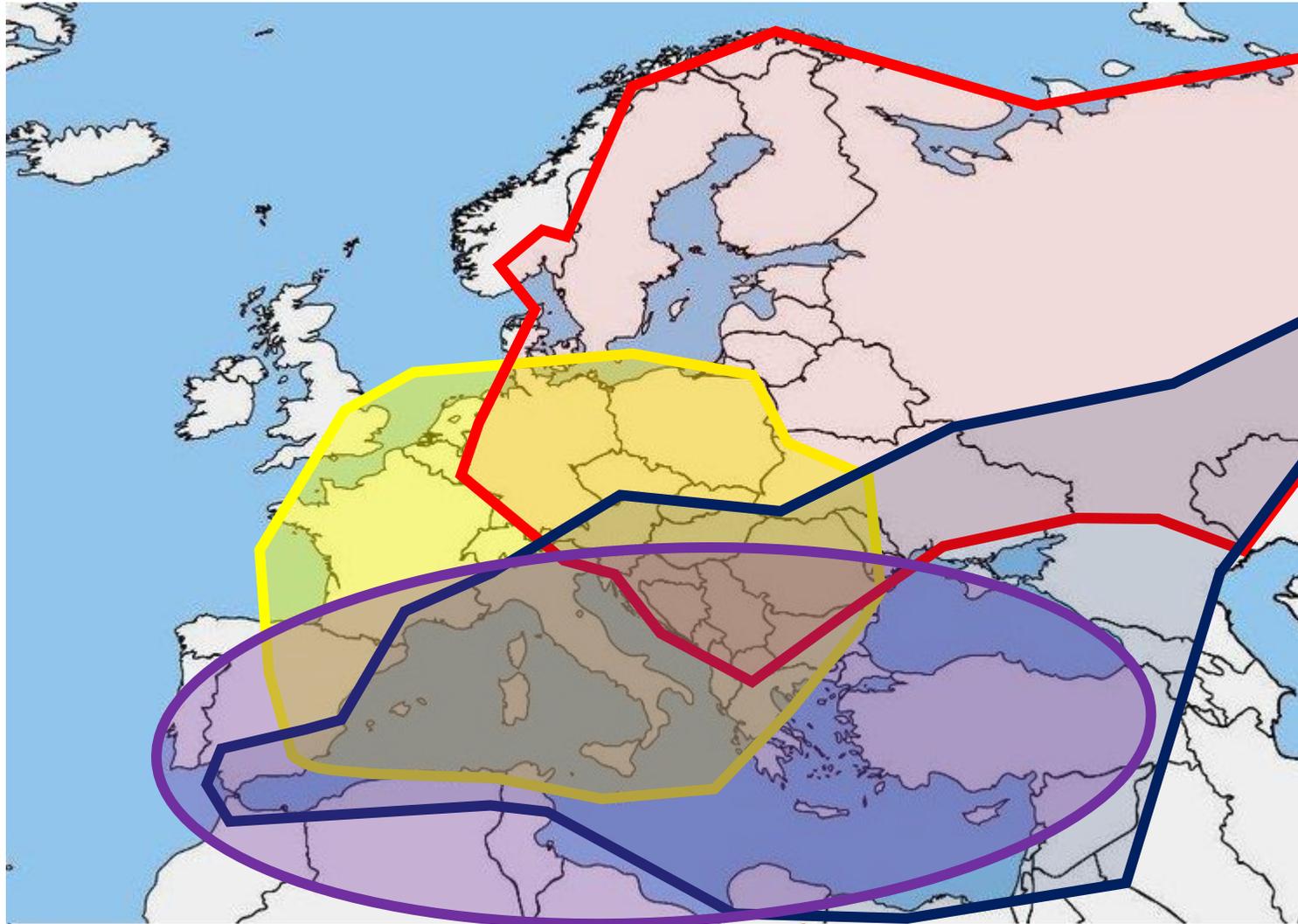
West Nile virus



Distribuzione in Europa degli arbovirus associati a malattia umana

Usutu virus

Toscana virus



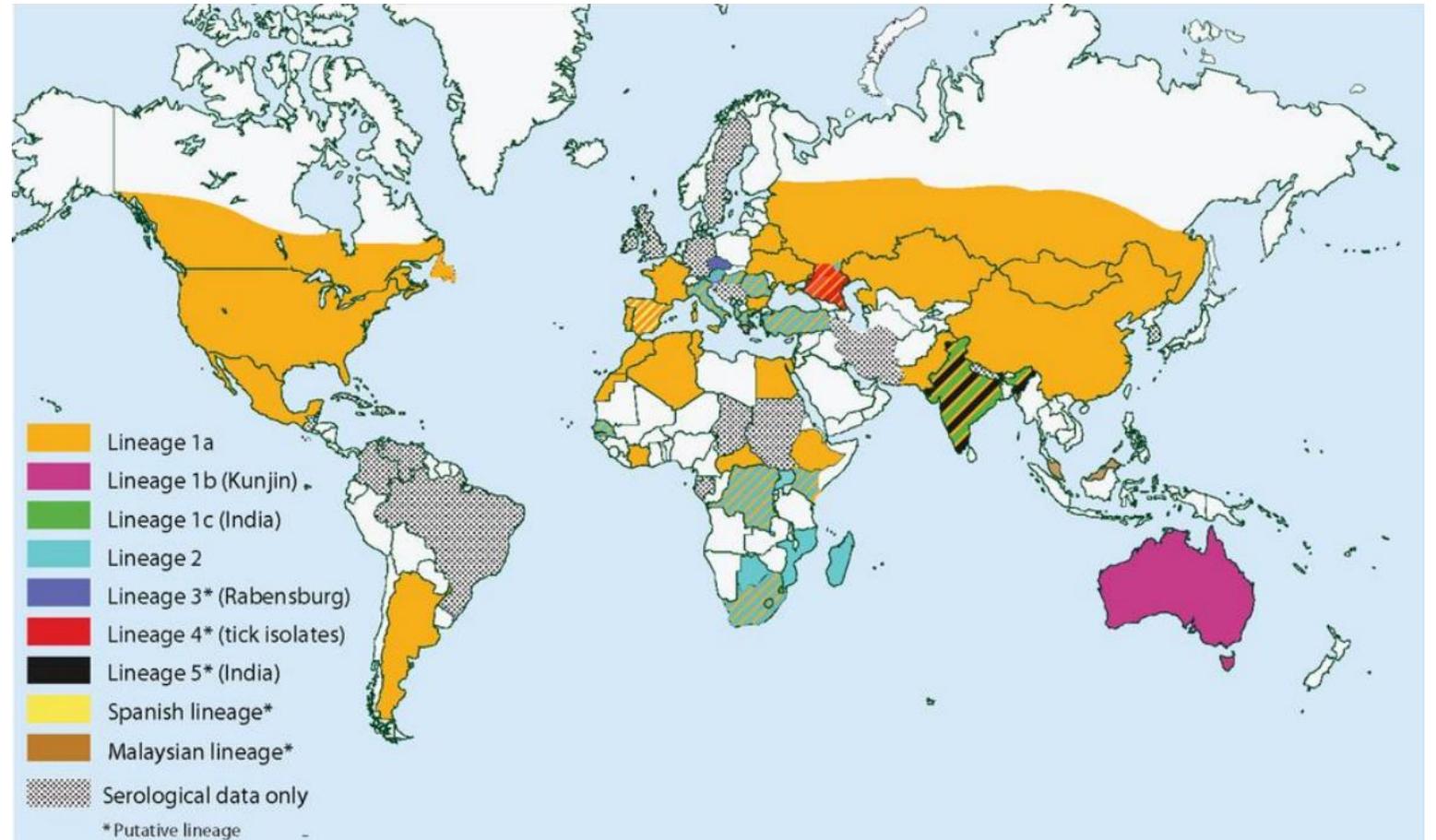
Tick-borne encephalitis virus

West Nile virus

West Nile virus

Flavivirus

- **Lineage 1** EU, Israele, USA, Australia, Africa
 - a
 - b
 - c
- **Lineage 2** – Africa Centr.
- **Lineage 3** – EU. Centr
- **Lineage 4** - Caucaso
- **Lineage 5** – India
- **Spanish**
- **Malaysian**



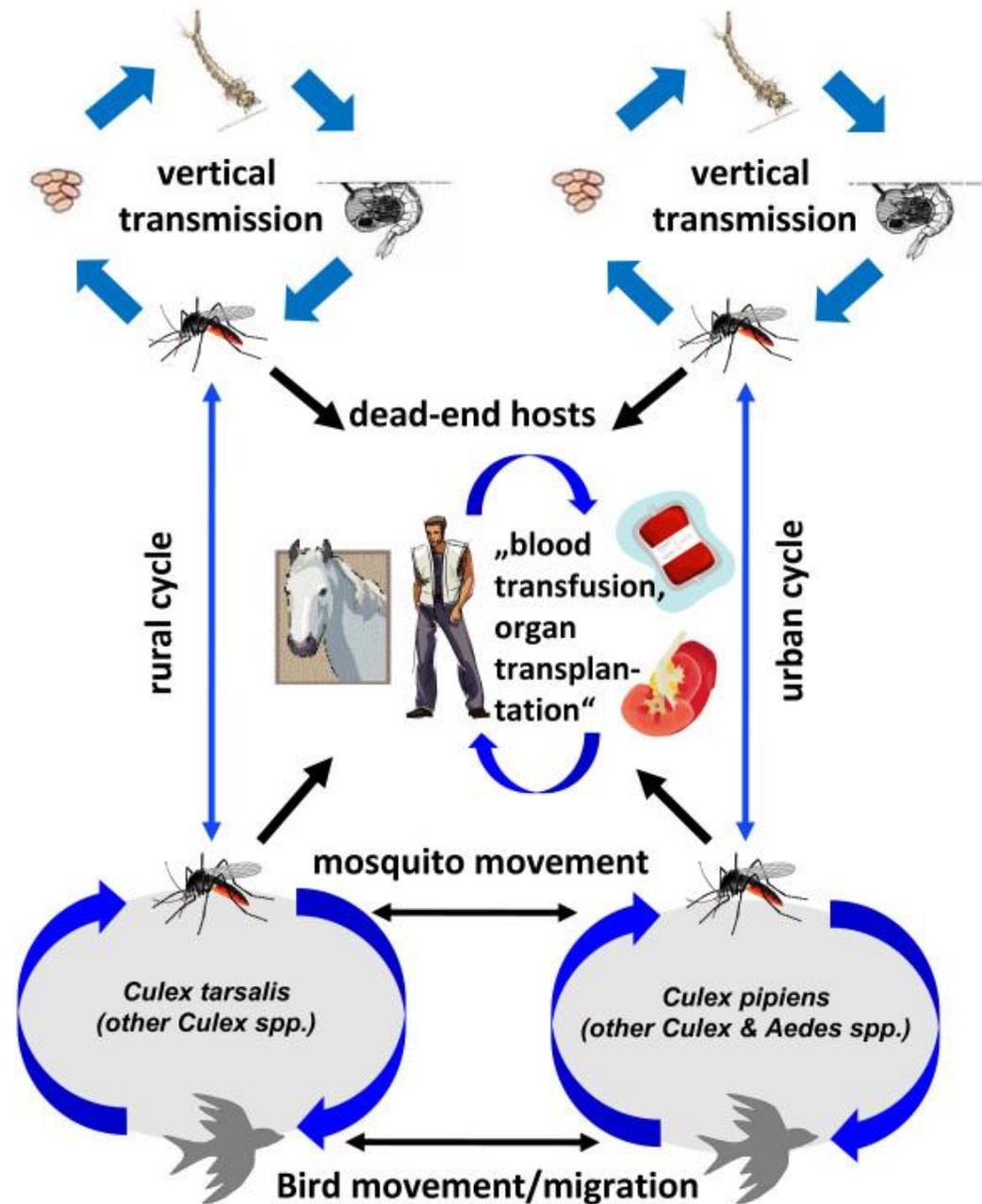
West Nile Virus

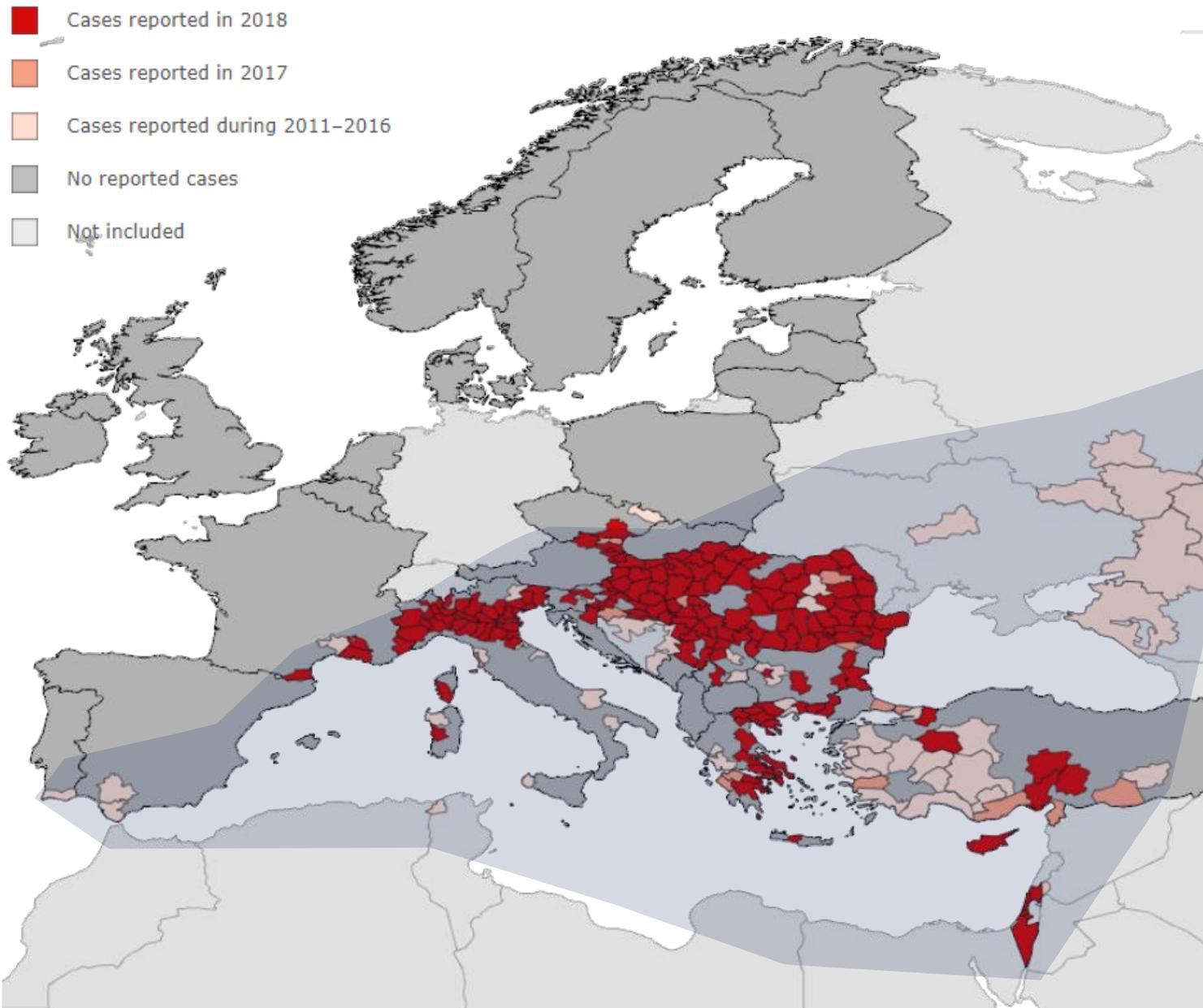
Vettori

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

Ospiti

- Uccelli (Passeriformi)
- Roditori
- Rane





Numero di infezione da WND in Europa 2018

Sono stati segnalati
2.083 casi umani

In particolare:

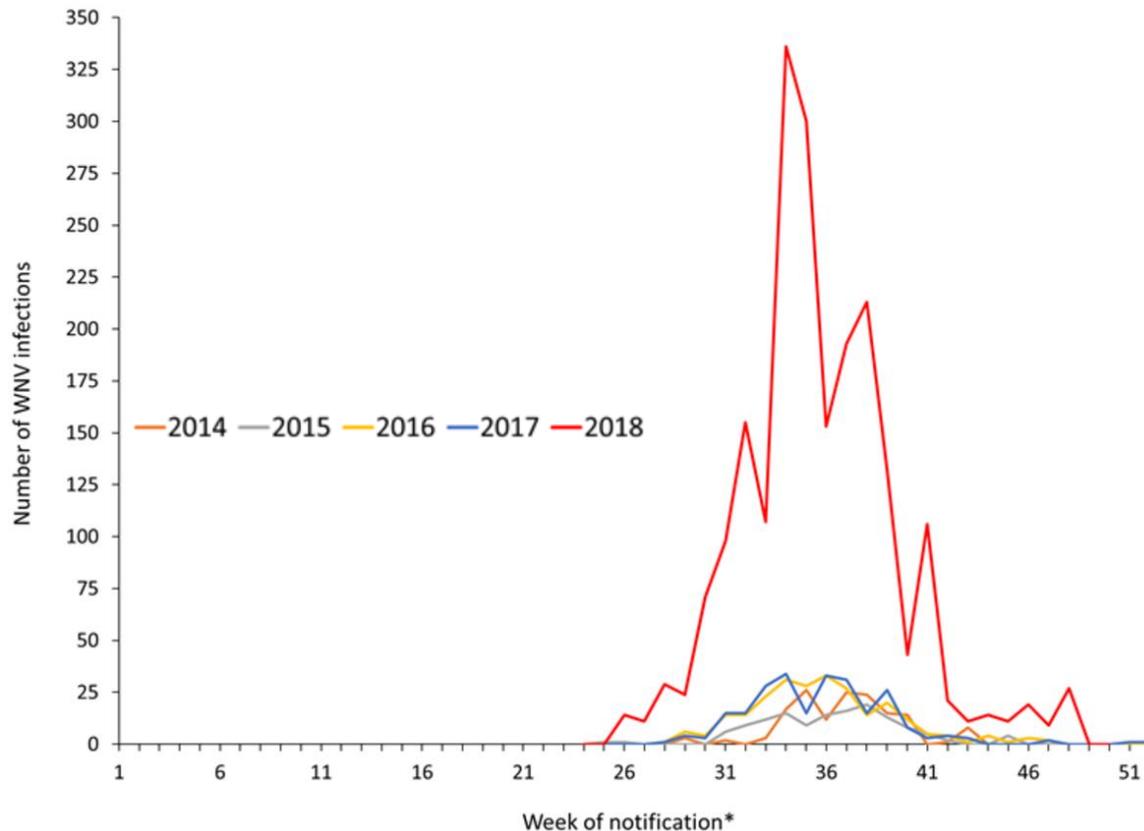
- 576 in Italia
- 311 in Grecia
- 277 in Romaniaa
- 215 in Ungheria

Le morti sono state **177**

- 47 in Grecia,
- 45 in Italia
- 43 in Romaniaa
- 35 in Serbia, 3 in Kosovo
- 2 in Bulgaria
- 1 in Repubblica Ceca
- 1 in Ungheria

8,5%
letalità

Andamento temporale WND in Europa



❑ Dal 2012-2017 registrati
1.832 casi

❑ Nel 2018 incremento di 7.2
volte rispetto al 2017

❑ I più alti incrementi si sono
registrati in

❑ Bulgaria: 15,0 volte

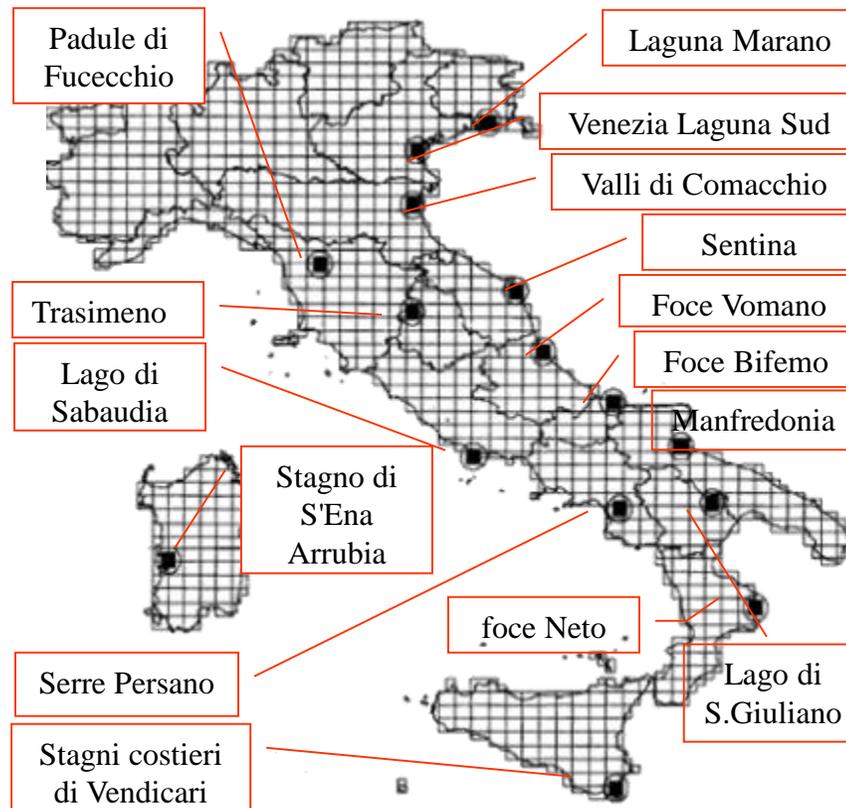
❑ Francia: 13,5 volte

❑ Italia: 10,9 volte

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 encefalomyelite di tipo West Nile”

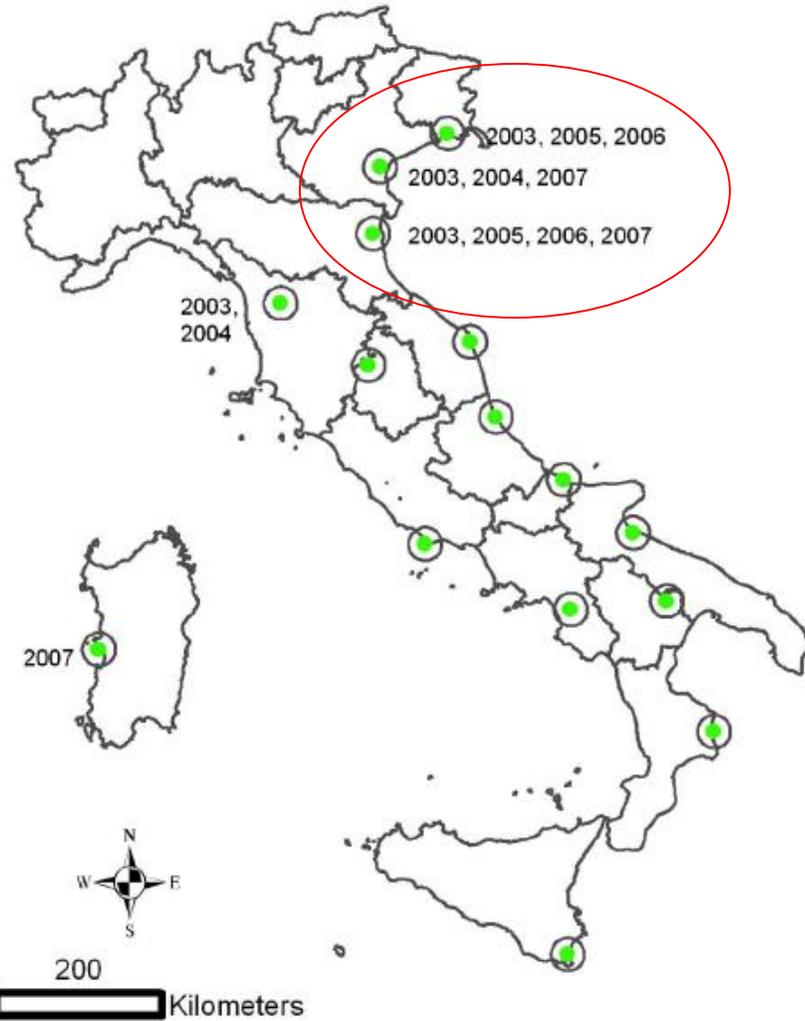
15 siti di sorveglianza della West Nile negli animali



Sorveglianza animale



polli



cavalli

Attività di sorveglianza in Italia del WNV

- ❑ Attualmente «Piano nazionale integrato di prevenzione, sorveglianza e risposta ai virus west Nile e Usutu»
- ❑ Il documento integra
 - ❑ **sorveglianza veterinaria** (animale ed entomologica) essenziale per la stima del rischio
 - ❑ e quella dei **casi umani**.

La sorveglianza umana è coordinata dall'Iss e dal **Ministero della Salute** che trasmette i dati alla Commissione europea e all'Ecdc. **Le Regioni definiscono** i documenti normativi per la sorveglianza sul loro territorio e trasmettono i dati all'Iss e al Ministero

Sorveglianza dei casi umani importati ed autoctoni

- ❑ su tutto il territorio nazionale
- ❑ **Inoltre vengono raccolte le positività per WNV rilevate nei donatori di sangue, organi e tessuti**



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio 5 – Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale

DIREZIONE GENERALE DELLA SANITÀ ANIMALE E DEI FARMACI VETERINARI
Ufficio 3 – Sanità animale e gest. oper. Centro Naz. di lotta ed emergenza contro le malattie animali e unità centrale di crisi

Aree di sorveglianza per rischio (estesa all'USUV)

Aree divisi in relazione

- Circolazione WNV in almeno uno dei 5 anni precedenti
- Osservazione ripetuta di episodi di infezione
- Vicinanza a queste aree

Sorveglianza su tutto il territorio nazionale

- dei **casi di malattia** neuro-invasiva e/o di infezioni recenti umane
- clinica negli **equidi** (WND)
- su esemplari di **uccelli selvatici** rinvenuti morti

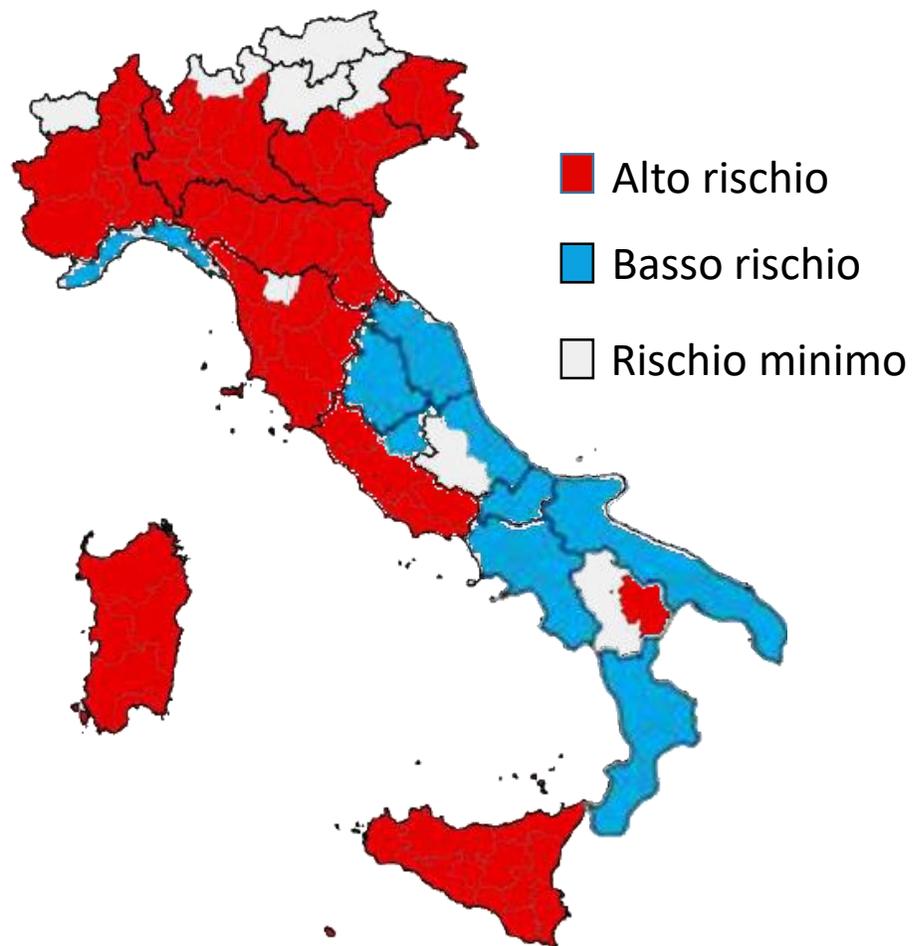
Sorveglianza su territorio ad alto rischio

- su uccelli stanziali appartenenti a specie bersaglio (1200-1600 mq, bisettimanali, almeno 100 esemplari)
 - Gazza (*Pica pica*),
 - Cornacchia grigia (*Corvus corone cornix*),
 - Ghiandaia (*Garrulus glandarius*)

Entomologica

Sorveglianza su territorio a basso rischio

- su uccelli stanziali appartenenti a specie bersaglio (1600 mq, bisettimanali, almeno 100 esemplari)
- in allevamenti avicoli rurali e all'aperto (**in alternativa**)
- Entomologica



Sorveglianza integrata WNV 2018



Equidi



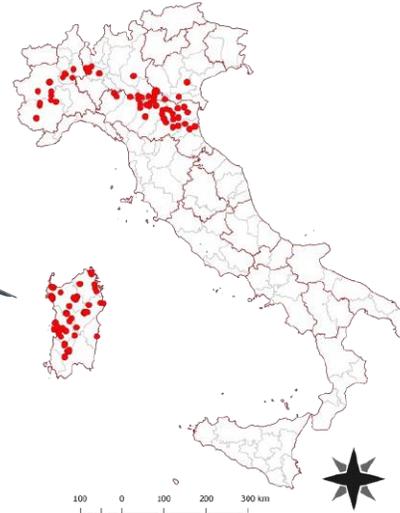
Gazza



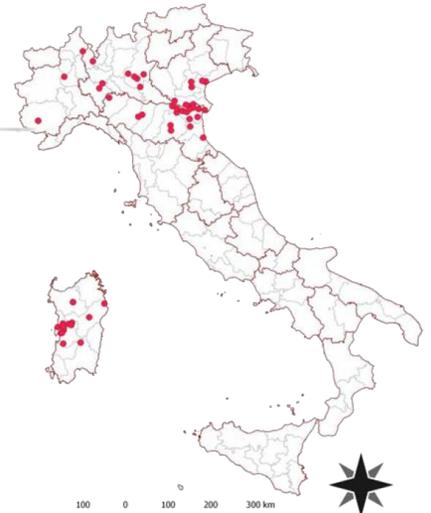
Cornacchia grigia



Ghiandaia



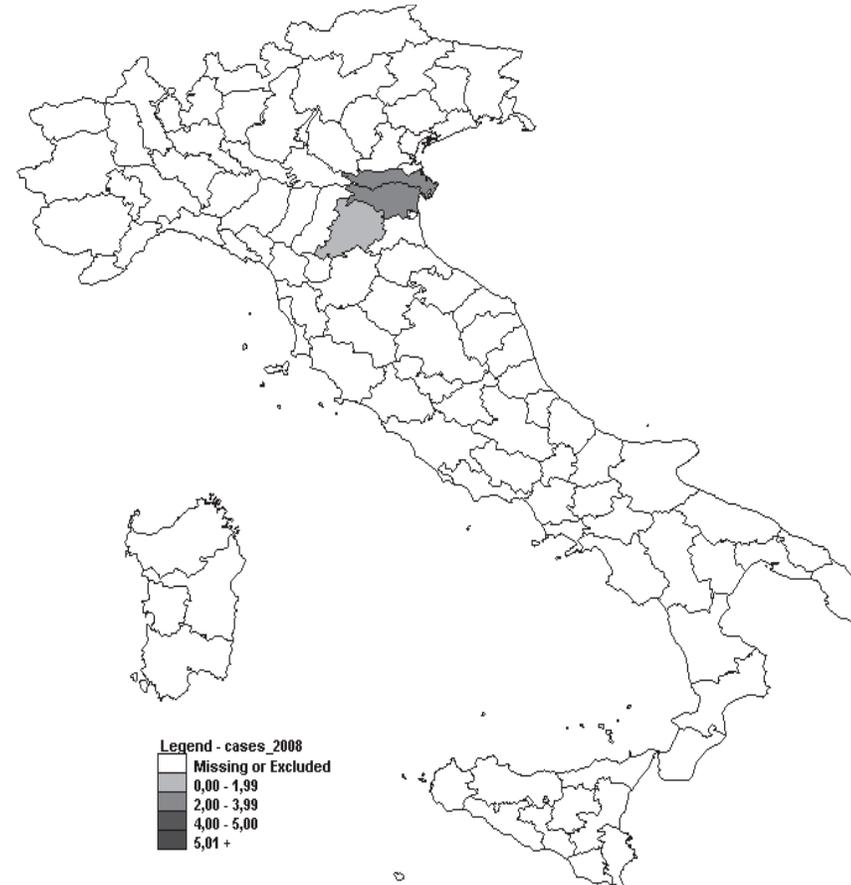
Vettore



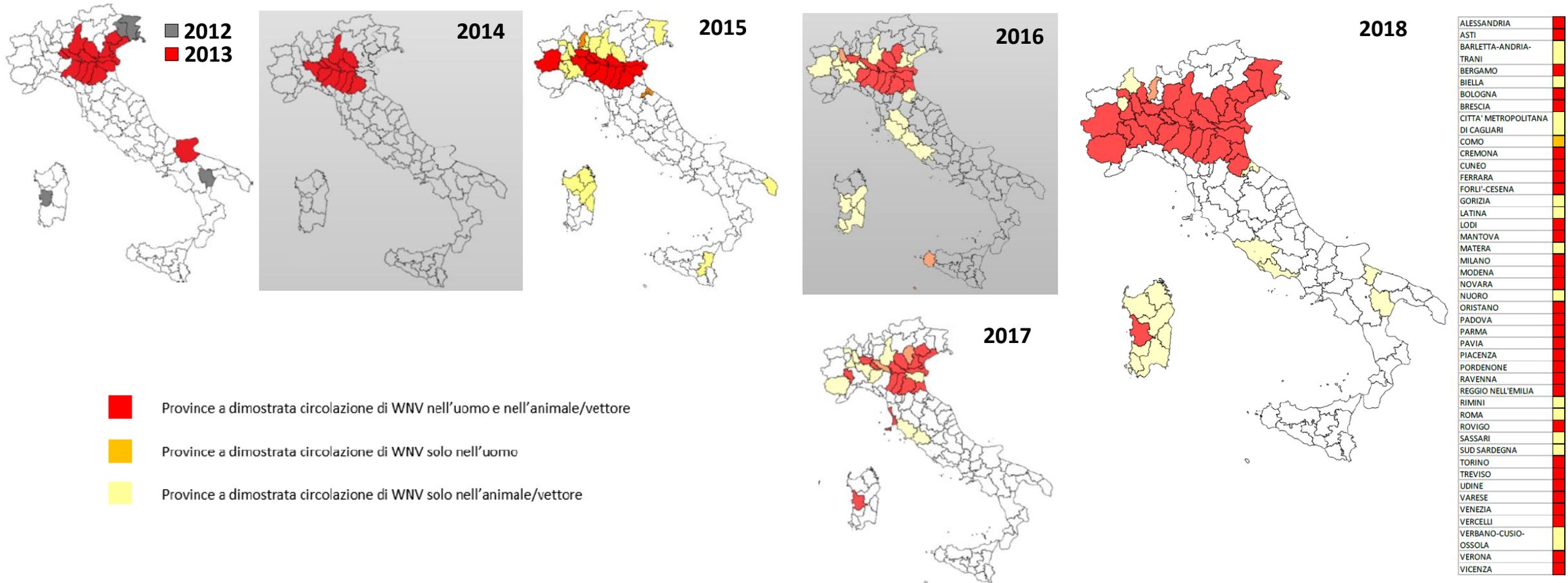
- ❑ Nel corso del 2018, la sorveglianza veterinaria ha rilevato **un aumento della circolazione del WNV in zanzare, uccelli ed equini in 9 regioni italiane.**
- ❑ Il Centro Referenza Nazionale per lo studio delle malattie esotiche degli animali ha confermato la presenza del WNV in **418 pool di zanzare catturate in Emilia, Veneto, Lombardia, Piemonte, FVG e Sardegna (Culex pipiens)**
- ❑ Le analisi molecolari hanno classificato il **ceppo virale all'interno del lineage 2**

2008

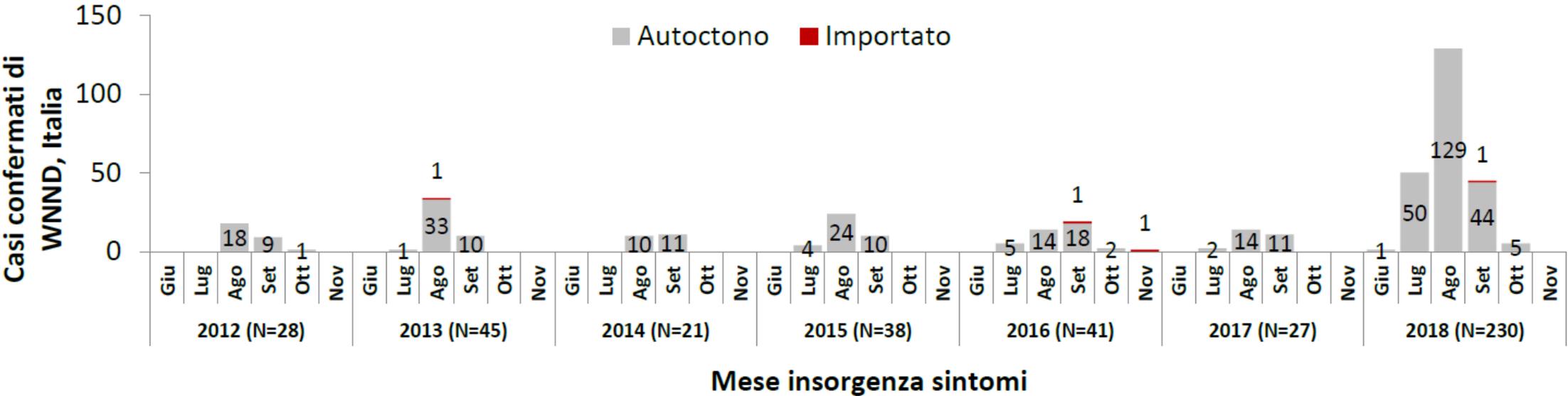
- ❑ **794 cavalli infetti in otto provincie** di tre regioni (Emilia Romagna, Veneto e Lombardia)
- ❑ **Nove casi umani** (otto con forme neuroinvasive) nelle province di Rovigo, Ferrara e Bologna
- ❑ **Prevalenza di WNV (RT-PCR) in uccelli:**
 - ❑ Gazza ladra (*Pica pica*): 9,1%
 - ❑ Cornacchia (*Corvus corone*): 7,4%
 - ❑ Piccione selvatico (*Columba livia*): 12,0%



Casi confermati di WNND in Italia dal 2012 al 2018



Andamento dei casi confermati di WNND per mese insorgenza sintomi, 2012 – 2018.



Complessivamente in Italia, dal 2008 al 2017 sono stati notificati 227 casi umani autoctoni di WND

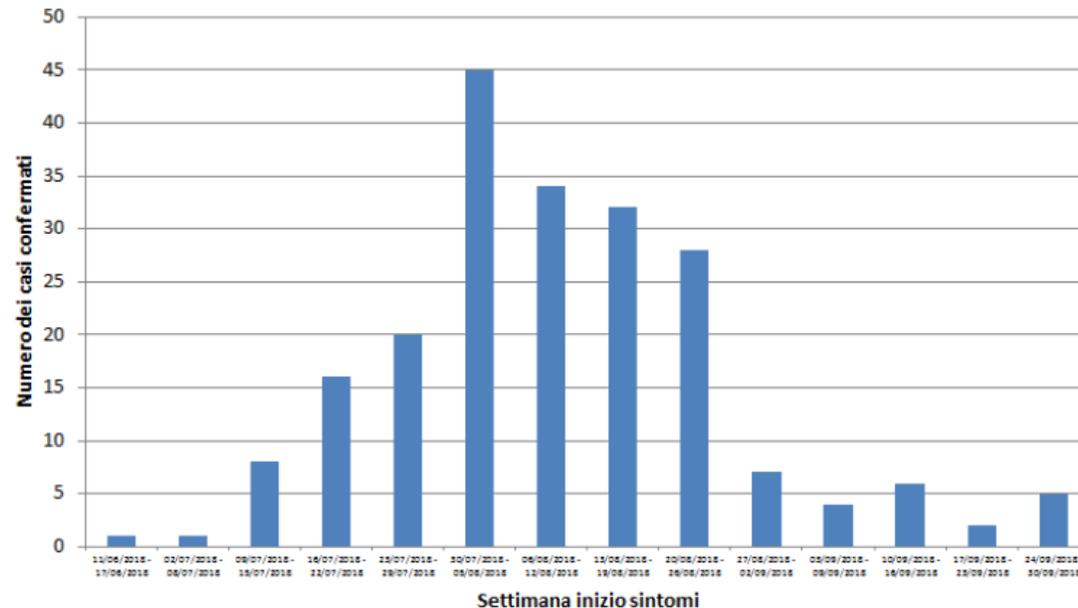
- ☐ Nel 2018 stati segnalati in Italia
- ☐ 576 casi umani confermati
- ☐ 68 casi in donatore di sangue
- ☐ 42 deceduti

Solo nel 2018 i casi di malattia neuro-invasiva sono stati 230

Regione Veneto 2018

☐ Numero Casi Confermati
257 di cui **autoctoni 256**

☐ Forma neuro-invasiva (WNND)
64 di cui **deceduti 18**



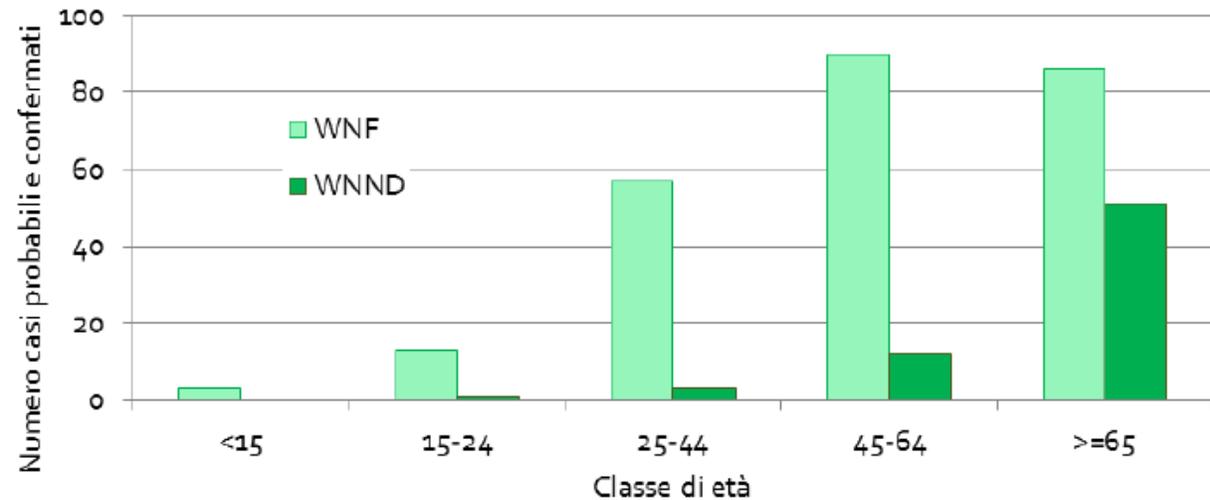
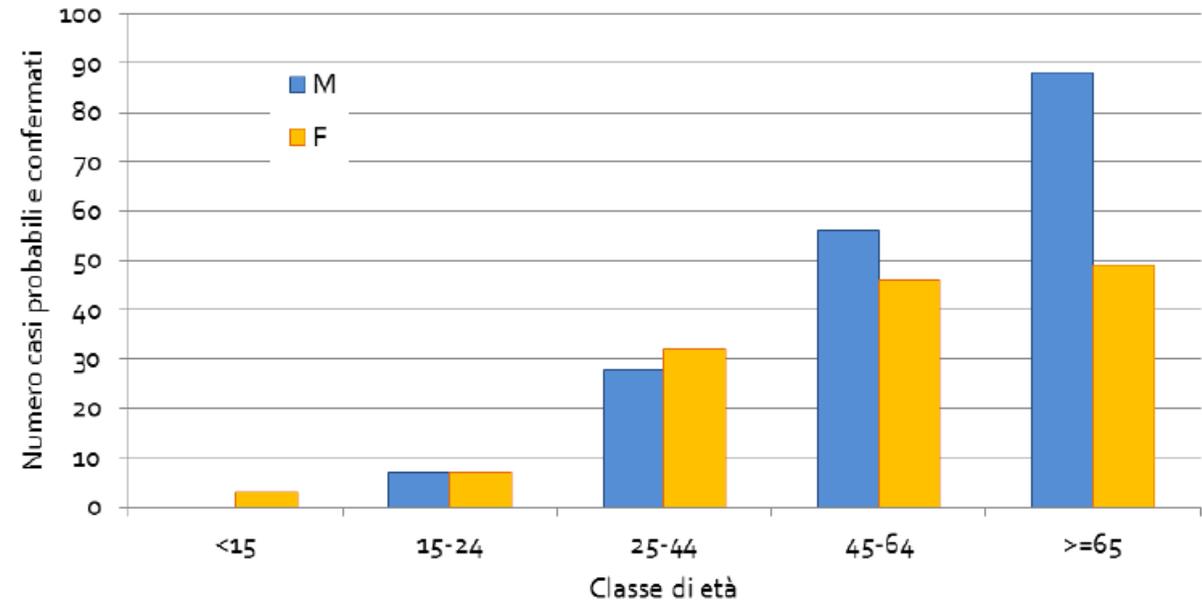
Regione Veneto 2018

Maggiormente coinvolto

☐ Sesso maschile

☐ Età maggiore a 65 anni

Soggetti >65 anni a **maggior rischio di contrarre forme neuro-invasive**



Regione Veneto 2018

Sorveglianza umana

Tipologia e provincia

PROVINCIA	WNF	WNND	TOT
CONFERMATI	193	64	257
PADOVA	81	14	95
ROVIGO	30	15	45
TREVISO	9	3	12
VENEZIA	29	14	43
VERONA	37	15	51
VICENZA	7	4	11
PROBABILI	81	17	98
PADOVA	15	6	21
ROVIGO	4	1	5
TREVISO	34	7	41
VENEZIA	12	3	15
VERONA	12	-	12
VICENZA	4	-	4
TOTALE CONFERMATI + PROBABILI	274	81	355
INFEZIONI ASINTOMATICHE, NON CLASSIFICATI			21
DONATORI DI SANGUE			32
TOTALE COMPLESSIVO			408

Decessi in soggetti

ETÀ	GENERE	PROVINCIA	AZIENDA ULSS
63	F	PADOVA	ULSS6 EUGANEA
72	M	PADOVA	ULSS6 EUGANEA
82	F	PADOVA	ULSS6 EUGANEA
85	F	PADOVA	ULSS6 EUGANEA
89	M	PADOVA	ULSS6 EUGANEA
89	M	PADOVA	ULSS6 EUGANEA
90	M	PADOVA	ULSS6 EUGANEA
91	M	PADOVA	ULSS6 EUGANEA 8 casi
58	F	ROVIGO	ULSS5 POLESANA
70	M	ROVIGO	ULSS5 POLESANA
80	M	ROVIGO	ULSS5 POLESANA
91	F	ROVIGO	ULSS5 POLESANA
84	F	ROVIGO	ULSS5 POLESANA 5 casi
74	F	TREVISO	ULSS2 MARCA TREVIGIANA
83	M	VENEZIA	ULSS3 SERENISSIMA
81	M	VENEZIA	ULSS4 VENETO ORIENTALE
85	M	VERONA	ULSS9 SCALIGERA
85	F	VERONA	ULSS9 SCALIGERA

Usutu Virus - USUV

- ❑ Flavivirus
- ❑ Appartiene allo stesso complesso del WNV
- ❑ Circolazione è documentata in numerosi paesi europei e spesso avviene in concomitanza con il virus West Nile
- ❑ Stesso vettore del WNV (zanzara Culex)
- ❑ È classificabile in 8 lineaggi distinti in due ceppi principali (Africano ed Europeo)

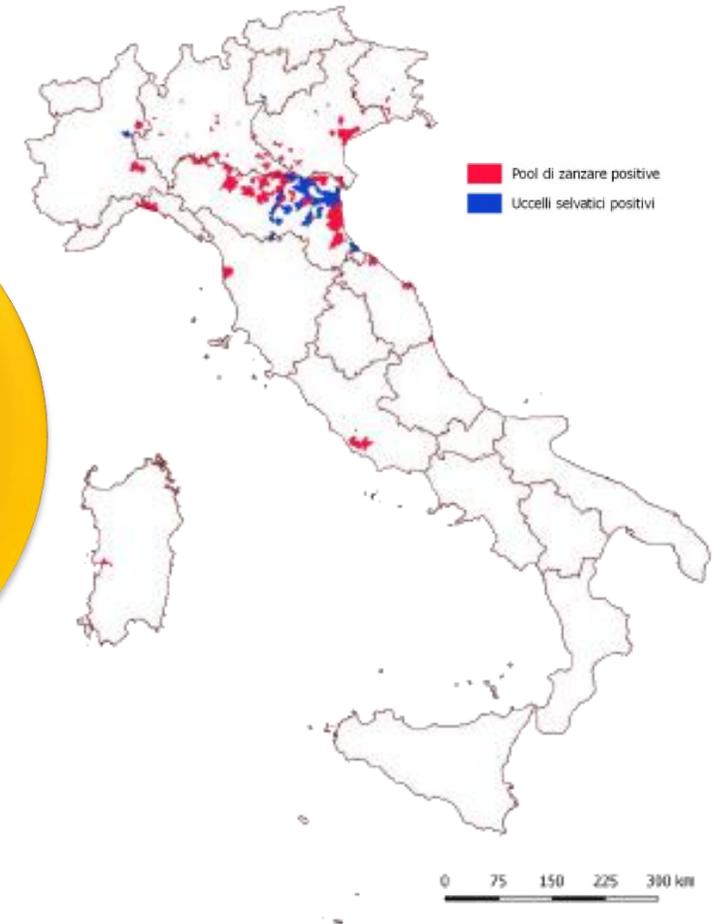
- ❑ Alcuni studi ipotizzano presenza del virus in Europa centro-orientale **già dal 1950**
- ❑ **Africa 1980**: primo caso riportato di infezione nell'uomo
- ❑ **2001**: prima individuazione in Europa a causa di una severa moria di merli in Austria
- ❑ **2009**: primi **casi umani di meningoencefalite** riportati **in Italia** in due individui immunodepressi

USUV in Italia

- ❑ Tra **2008** e **2009** riscontrato in **Italia** in **3** pazienti con meningoencefalite acuta
- ❑ Recentemente **USUV** riscontrato in un **individuo sano donatore di sangue**
- ❑ Attualmente Usutu virus è considerato **endemico in diversi paesi europei**

Nell'ambito delle attività di sorveglianza in Italia la presenza del virus è stata riscontrata in diverse specie di **uccelli** e **zanzare**

Nel 2018
4 casi umani
confermati di infezione
da Usutu virus in Italia
2 Veneto
2 Emilia Romagna
1 FVG



Toscana Virus - TOSV

- ❑ Famiglia Bunyaviridae:
Phlebovirus
- ❑ Si trasmette con la **puntura di flebotomi (papatacci):**
Phlebotomus perniciosus e *Phlebotomus perfiliewi*
- ❑ **Isolato la prima volta in Toscana nel 1971**

- ❑ Gran parte delle **infezioni decorrono in maniera asintomatica**
- ❑ **Nei casi più gravi si sviluppa un'encefalite**
- ❑ Encefaliti da **TOSV seguono la stagionalità dei flebotomi** e si manifestano nel periodo Maggio-Ottobre
- ❑ Il virus ha un tropismo per SNC e SNP ed è causa di meningite settica meningoencefalite nella zona dell' Italia centro-meridionale

Distribuzione geografica



- ❑ Fino ad ora sono stati individuati 3 lineaggi
 - ❑ A (Italia)
 - ❑ B (Spagna)
 - ❑ C (riscontrato solo in Croazia e Grecia)

- ❑ TOSV diffuso nell'area del bacino mediterraneo
 - ❑ Italia
 - ❑ Spagna
 - ❑ Portogallo
 - ❑ Francia
 - ❑ Grecia
 - ❑ Cipro
 - ❑ Bosnia

TOSCANA

- ❑ **Studio condotto in Toscana 1993-2008**
- ❑ **Picco di meningo-encefaliti da TOSV nel 2005-2006**
- ❑ **Calo di casi riscontrato nel periodo 2007-2008**

Analisi retrospettiva ha evidenziato che le temperature estive **durante l'estate 2006** erano di **3-5 C° più alte rispetto all'estate 2007**

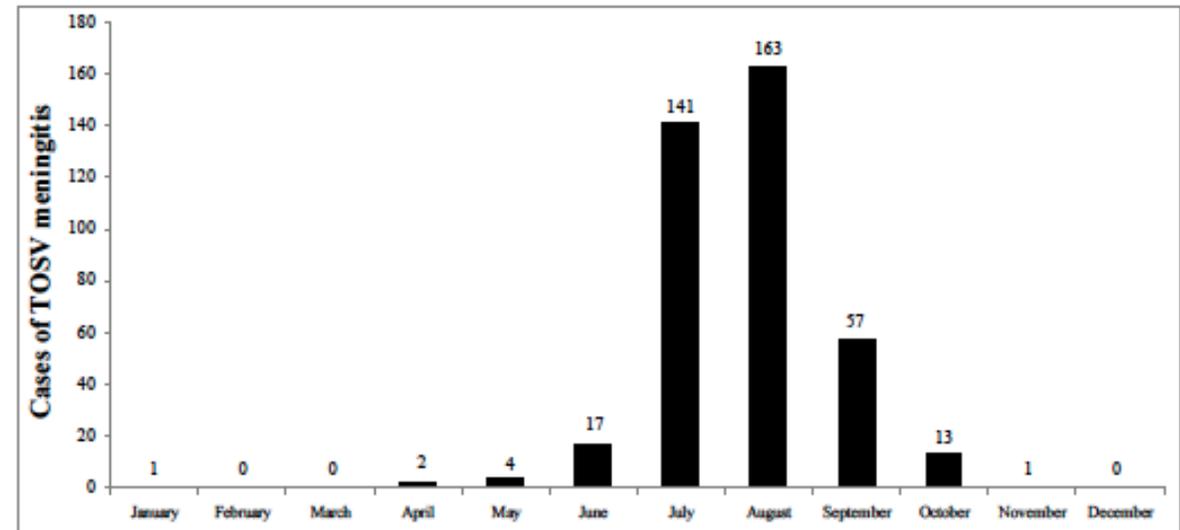
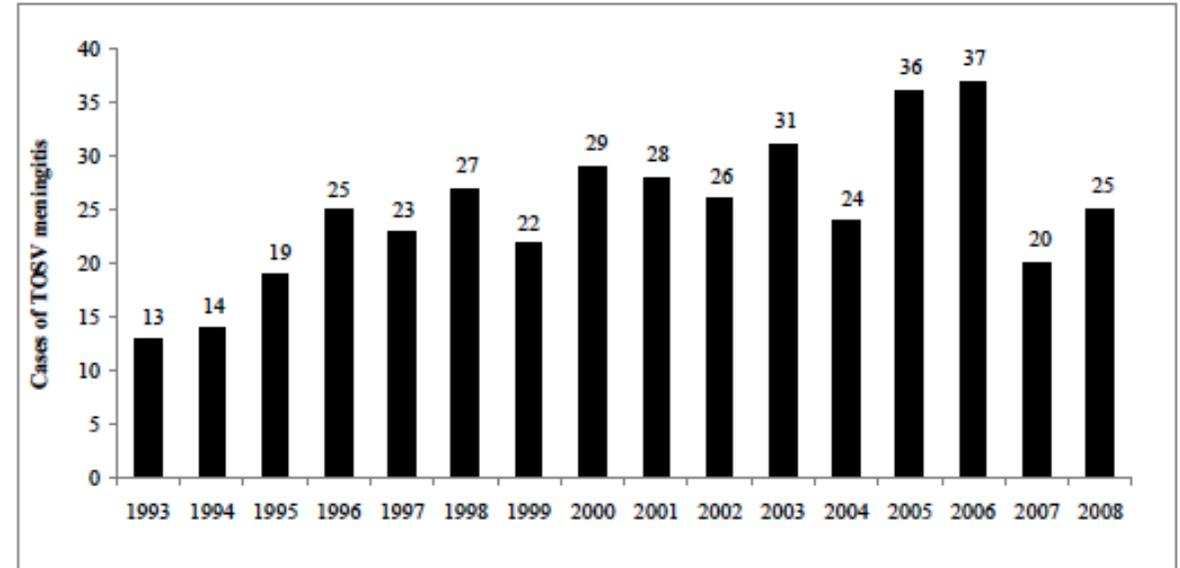


Fig. (1). (A) Toscana virus meningitis in the Siena area during the years 1993-2008. (B) Seasonal distribution of TOSV meningitis in Tuscany.

Tick Borne Encephalitis- TBE

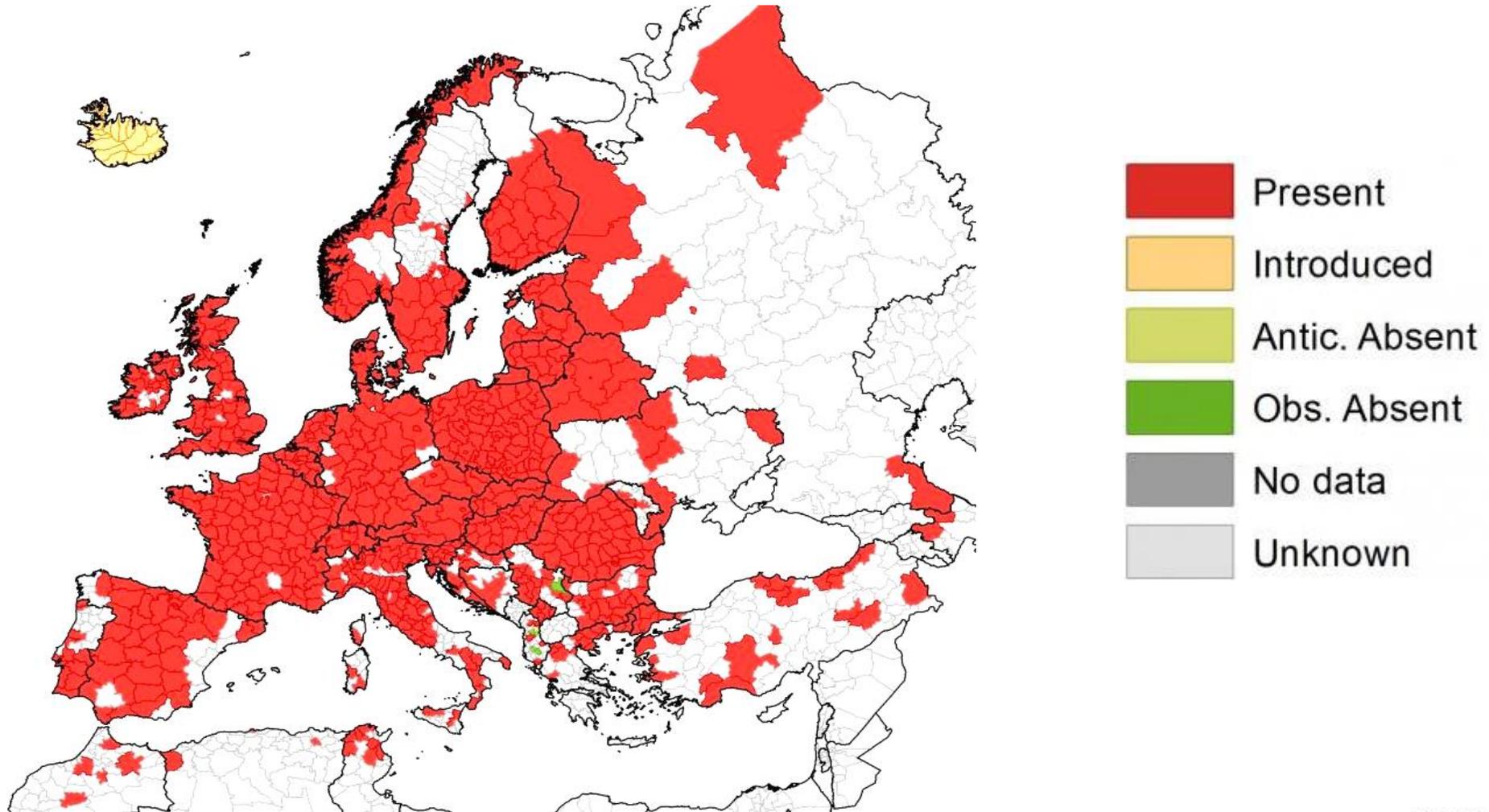


- Flavivirus**
- Zecche del genere ixodes**
- Le zecche rappresentano il reservoir del virus
- Fu isolato la prima volta in Russia nel 1937**
- Endemico in Europa e in Asia**

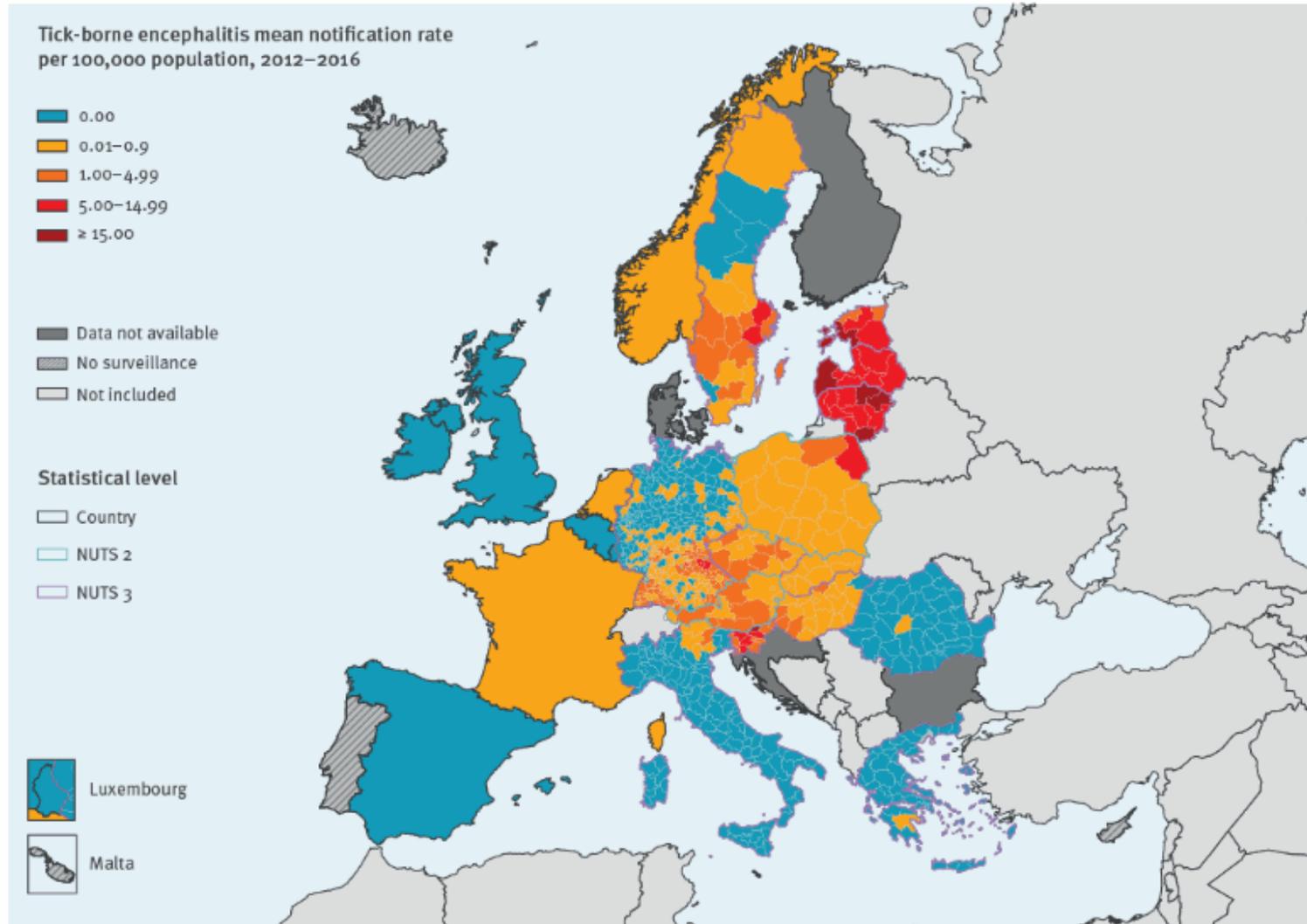
Esistono tre sottotipi di virus che causano diverse sindromi cliniche

- Encefalite da zecche dell'Europa dell'ovest**
- Encefalite da zecche dell'estremo oriente (forma più aggressiva)**
- Encefalite da zecche siberiana**

Distribuzione in Europa *Ixodes ricinus*



Rate of locally acquired tick-borne encephalitis per 100,000 population, by place of infection, European Union and European Economic Area countries, 2012–2016

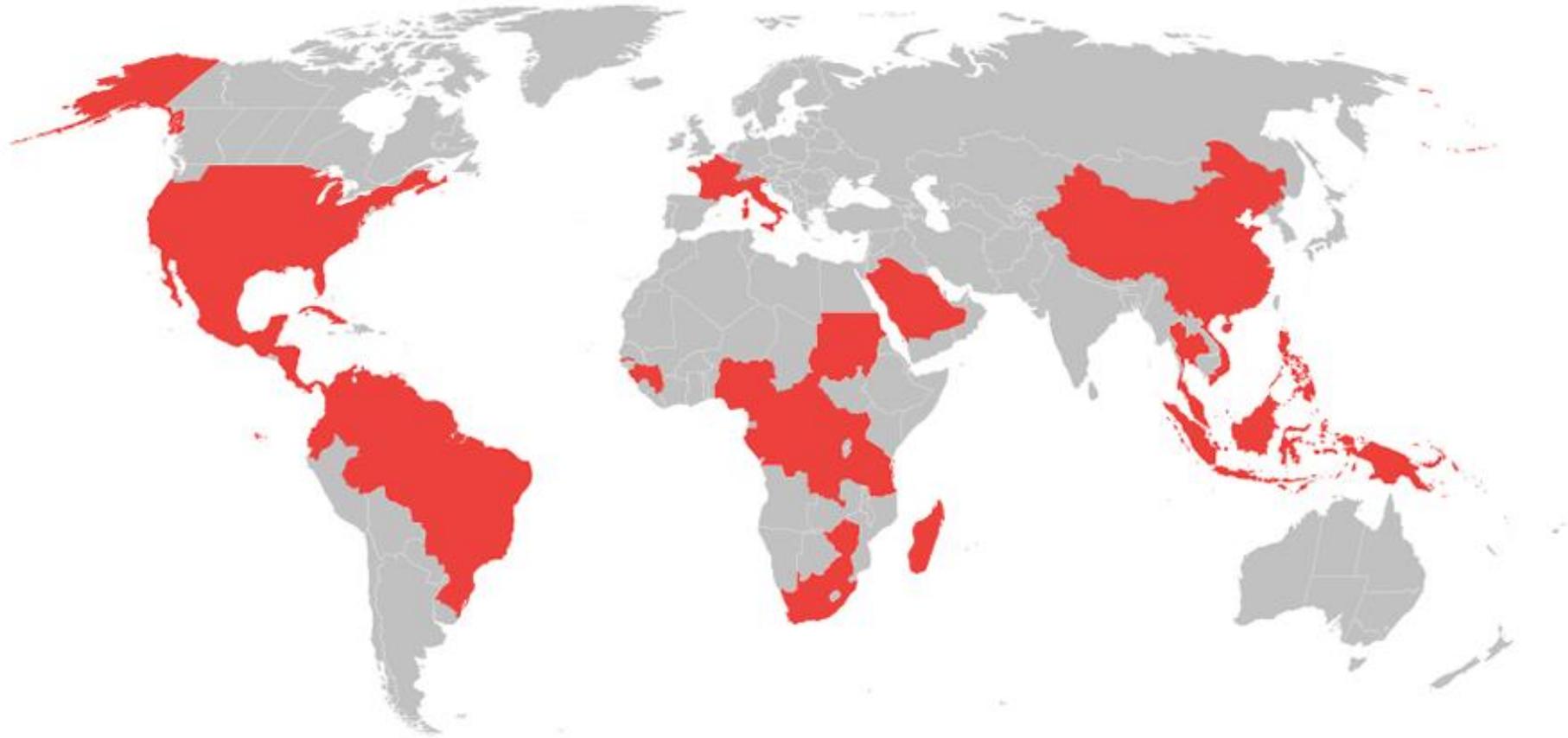


Chikungunya Virus - CHIKV

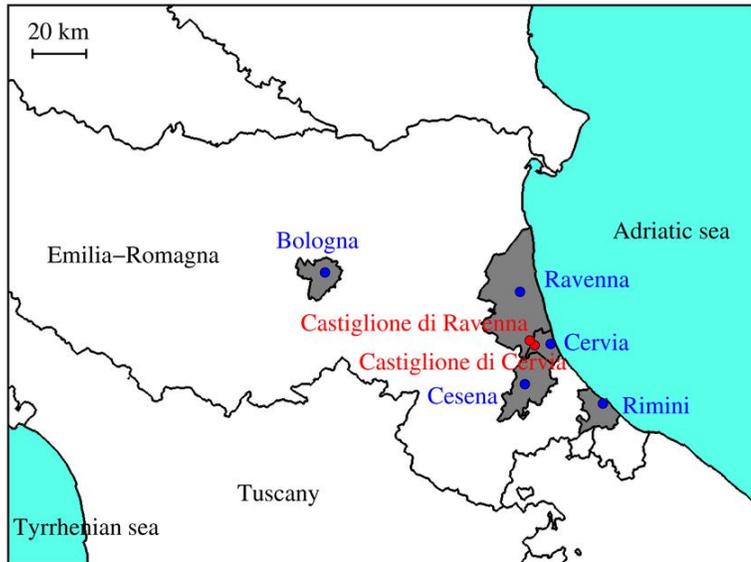
- **Alphavirus a RNA della famiglia dei Togaviridae**
- Fu isolato la **prima volta in Tanzania nel 1952**
- Identificati **3 diversi genotipi**:
 - West African
 - East/Central/South African ECSA
 - Asian
- Trasmessa all'uomo dalla puntura di zanzare infette del **genere *Aedes***

- Gran parte delle infezioni si presentano con febbre elevata, importanti artralgie, mialgie e cefalea
- **Nei casi più gravi si sviluppano forme meningoencefalitiche**, specie in soggetti defedati
- Complicanze dell'infezione da CHIKV, comprese le forme neurologiche, sono sempre più frequentemente diagnosticate

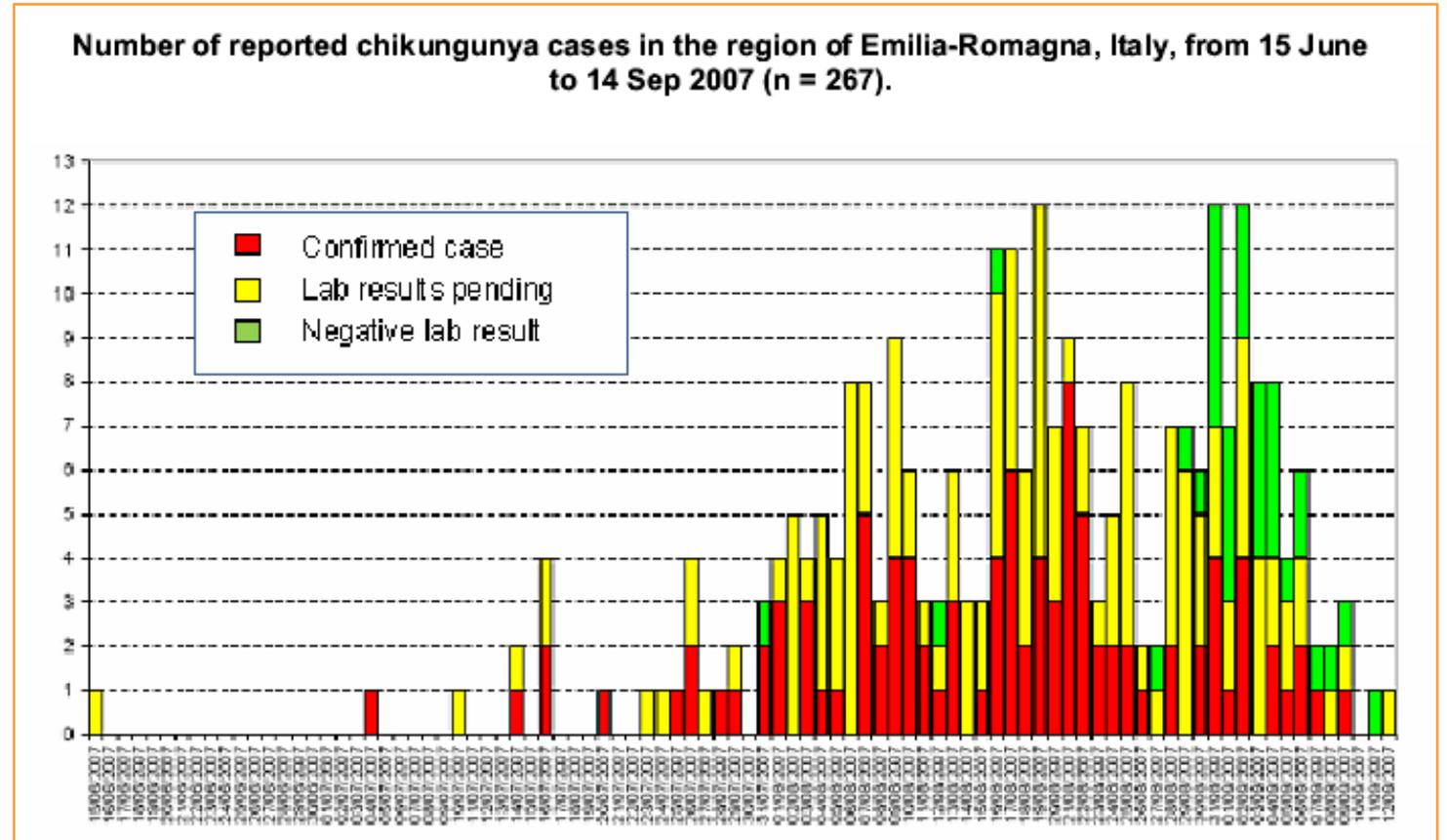
Aree dove è stato trovato il Chikungunya virus



Chikungunya Italia, 2007



- ❑ Si pensa che il caso indice sia uno straniero, non residente a Castiglione, proveniente dall'India
- ❑ Arrivato in Italia il 21 giugno, ha sviluppato i sintomi due giorni dopo, mentre si trovava a Castiglione di Cervia.

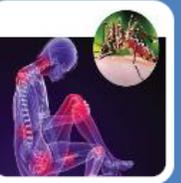




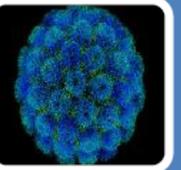
489 Casi notificati totali:
 384 Regione Lazio
 97 Regione Calabria
 5 Regione Emilia-Romagna
 1 Regione Marche
 2 Paesi Europei (Francia/Germania)



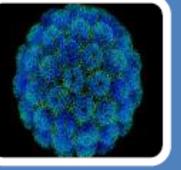
270 Casi confermati totali:
 192 Regione Lazio (Anzio, Roma e Latina)
 74 Regione Calabria (Guardavalle marina)
 1 Regione Emilia-Romagna con legame epidemiologico Anzio
 1 Regione Marche con legame epidemiologico Anzio
 1 Francia con legame epidemiologico Anzio
 1 Germania con legame epidemiologico Roma



219 Casi probabili totali:
 192 Regione Lazio (Anzio, Roma e Latina)
 23 Regione Calabria (Guardavalle marina)
 3 Regione Emilia-Romagna con legame epidemiologico Guardavalle marina
 1 Regione Emilia-Romagna con legame epidemiologico Roma



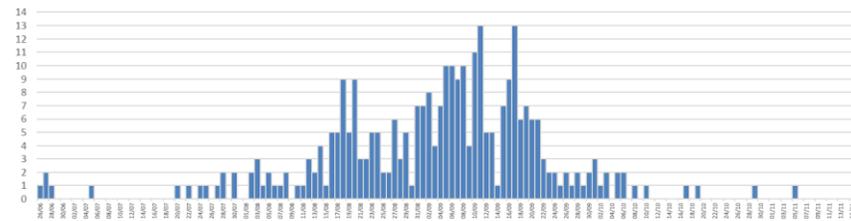
227 (46 %) MASCHI
262 (54 %) FEMMINE
 Età mediana: **54 anni** (range: 0-97 anni)



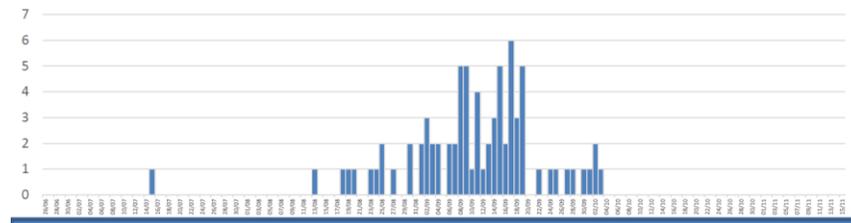
Gravità dell'infezione
 Ospedalizzati: **30 (6 %)**
 Deceduti: **1** caso confermato

Focolai autoctoni di infezione da virus chikungunya 2017

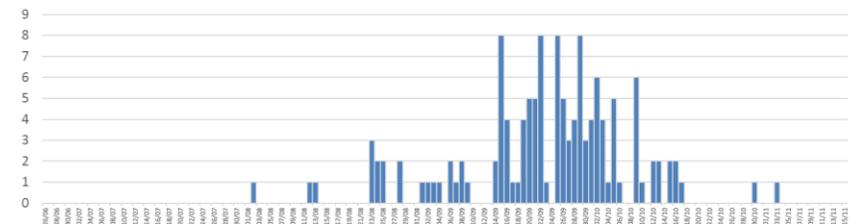
ANZIO: Curva Epidemica (abitanti ad Anzio o casi epidemiologicamente correlati), per data insorgenza
 ANZIO: Epidemic curve (Anzio residents or cases or epidemiologically linked), date of onset*



ROMA: Curva Epidemica (nessuna storia di viaggio) per data insorgenza sintomi
 ROME: Epidemic Curve (no history of travel), date of onset*



Regione Calabria (Guardavalle marina): Curva Epidemica, per data insorgenza sintomi
 Calabria Region: Epidemic Curve, date of onset*



Nessun caso probabile/confermato dopo il 15 Novembre

Conclusioni

- ❑ **Le arbovirosi rappresentano un problema importante di sanità pubblica**
- ❑ **È di fondamentale importanza la formazione e in particolar modo dei MMG e degli operatori di Pronto Soccorso per migliorare la possibilità di intercettare i casi**
- ❑ **L'individuazione precoce** dei casi può consentire, per le arbovirosi di importazione, di mettere in atto le misure di prevenzione individuali ed ambientali per il contenimento del rischio.

- ❑ Sorveglianza *one health*

