

La peste



Massimo Galli

Clinica delle Malattie Infettive, Università di Milano, Ospedale L. Sacco

Disclosure



Le Pandemie pestose e l'Europa

Prima pandemia:
Peste Giustiniana

- ❖ 541-544
- ❖ varie ondate fino alla metà dell'VIII sec

Seconda pandemia:
dalla 'peste nera' alla peste
endemica in Europa



- ❖ 1346-1353: Peste Nera
- ❖ Dal 1347 al 1534: 17 ondate' (ogni 11.1 anni)
- ❖ Dal 1535 al 1683: 11 ondate (ogni 13.4 anni)
- ❖ 1720-22 (Marsiglia)
- ❖ 1743 (Messina, Reggio Calabria)
- ❖ 1841 (Balcani)

Terza pandemia:
La peste 'portuale'

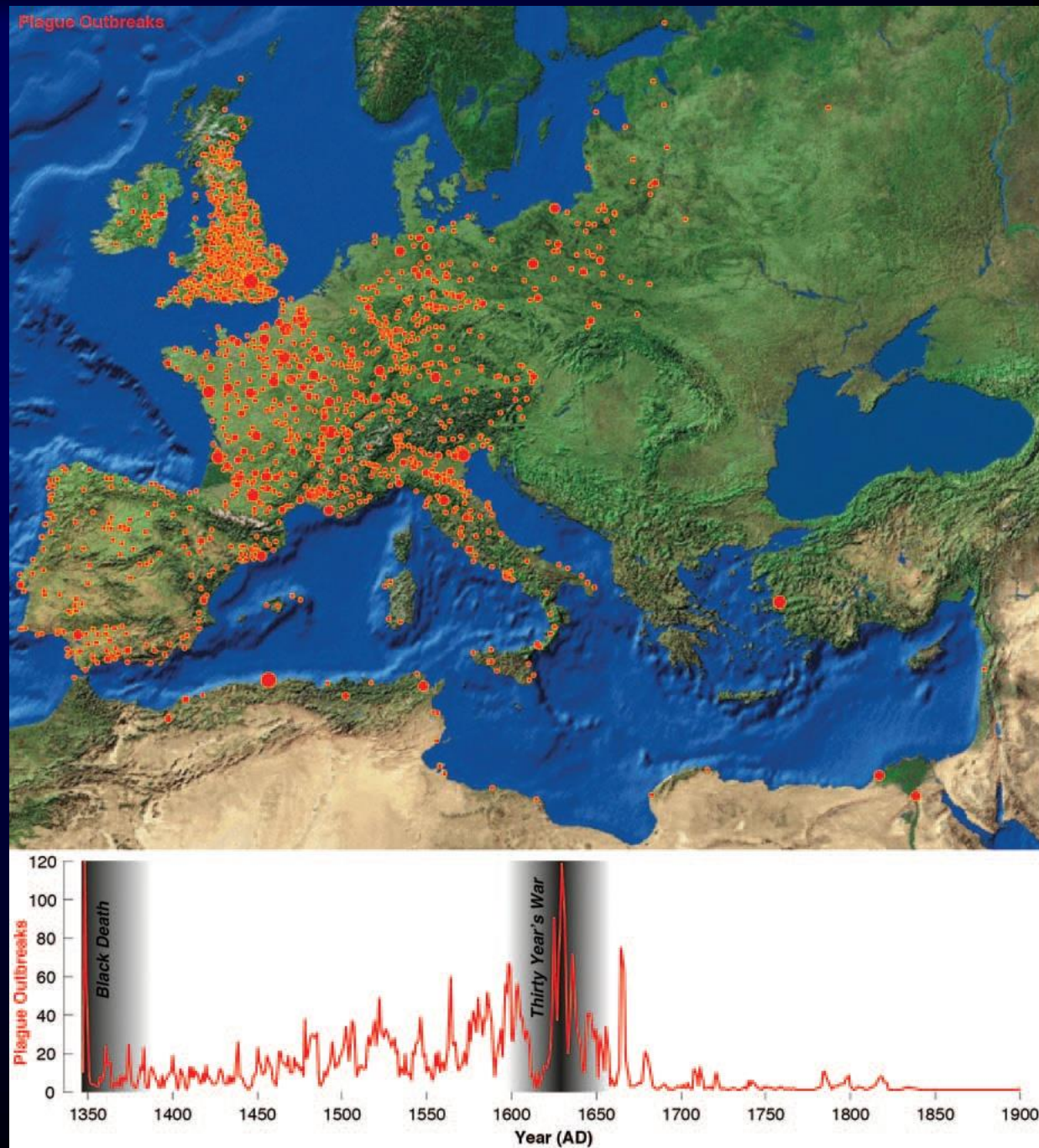
- ❖ 1910 (Suffolk)
- ❖ 1920 (Parigi)

**Spatiotemporal
distribution of
6929* documented
plague outbreaks
that occurred
during 1347-1900.**

Circle size refers to
local frequency,
ranging from 1
outbreak in 544
locations to 146
outbreaks in London.

** Biraben 1975-76*

*Büntgen et al.
CID 2012;55: 1586-88*



Convergent evolution in European and Roma populations reveals pressure exerted by plague on Toll-like receptors

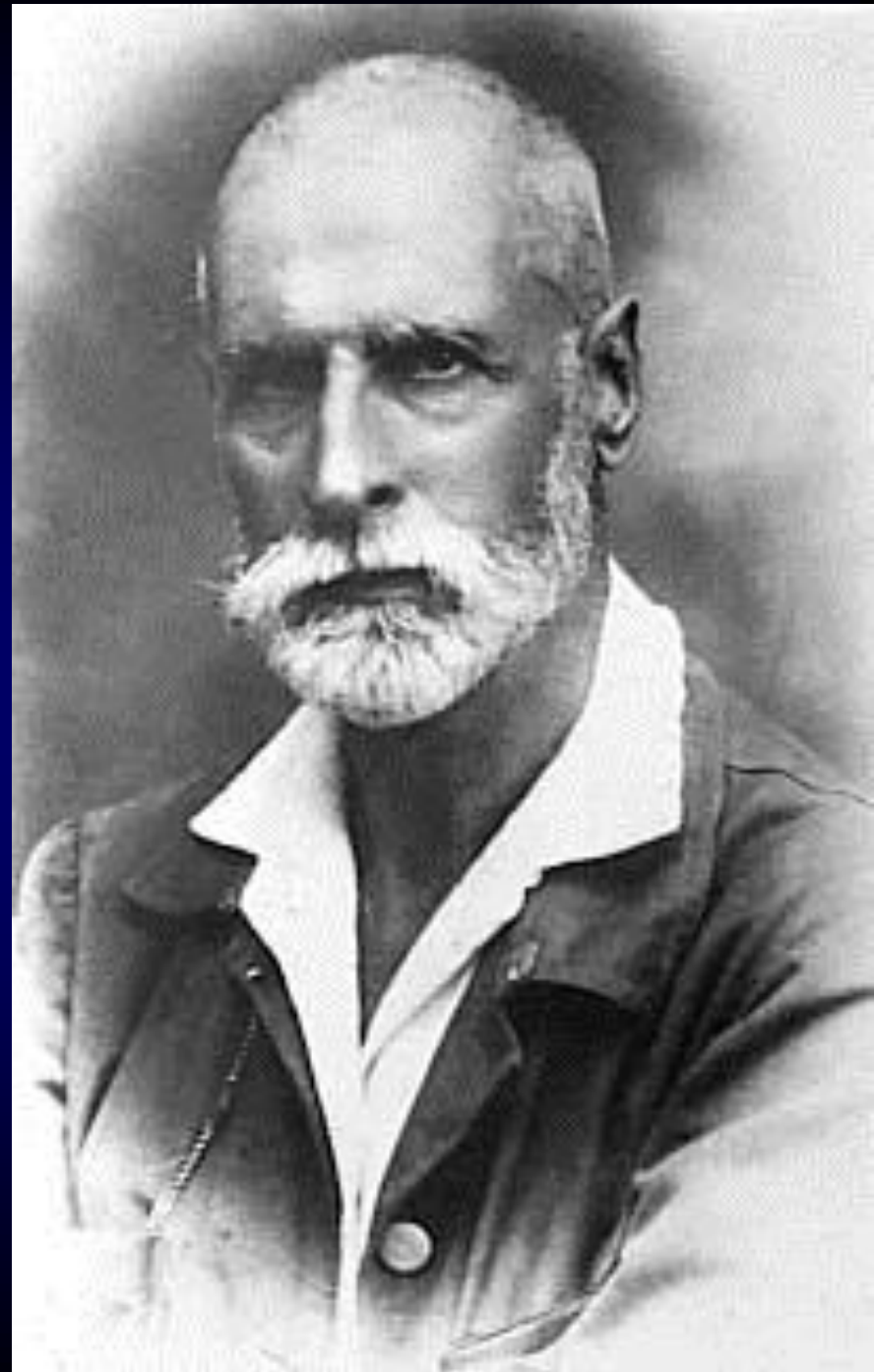
- Roma (traditionally called Gypsies) are a population from Northwest India that has migrated in Europe one millennium ago
- Toll-like receptor 1 (TLR1)/TLR6/TLR10 gene products are functional receptors for *Yersinia pestis*
- Strong signal of adaptive selection of this gene cluster can be found in European/Romanian and Roma/Gipsy populations, but not in a Northwest Indian population.
- TLR1/TLR6/TLR10 was shaped by convergent evolution in two human populations with different origins under the same infectious environment

Laayouni et al. PNAS 2014; 111: 2668-73

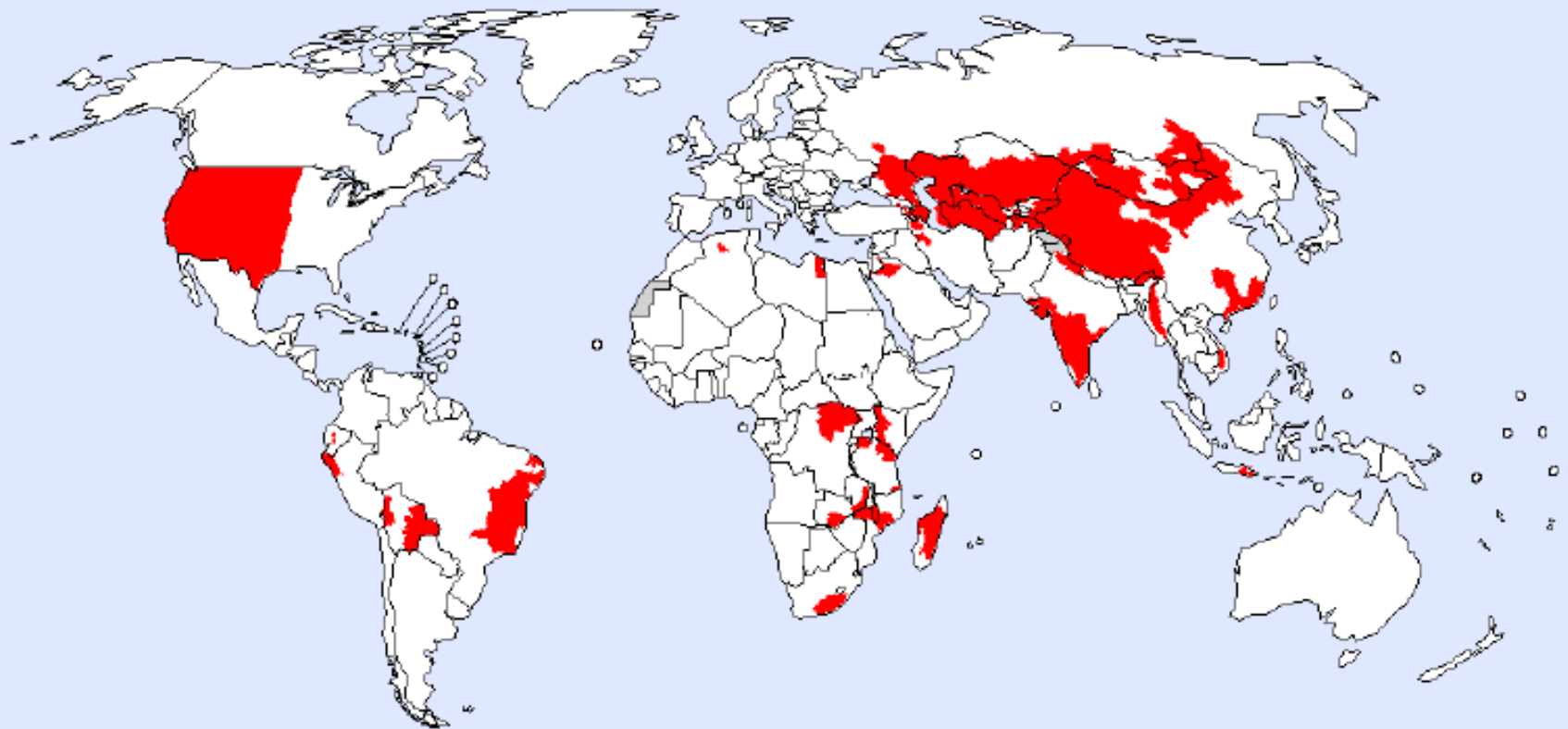
Alexandre Yersin (1863-1943)

Identifica l'agente eziologico della peste nel 1894, durante un'epidemia in Hong Kong

...a preliminary note appeared in The Lancet of 25th August 1894 (Shibasaburo Kitasato, 1894).



Global distribution of natural plague foci as of March 2016



 Areas* with potential plague natural foci based on historical data and current information

* First administrative level representation

Source: WHO/PED, as of 15 March 2016

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
© WHO 2016. All rights reserved.

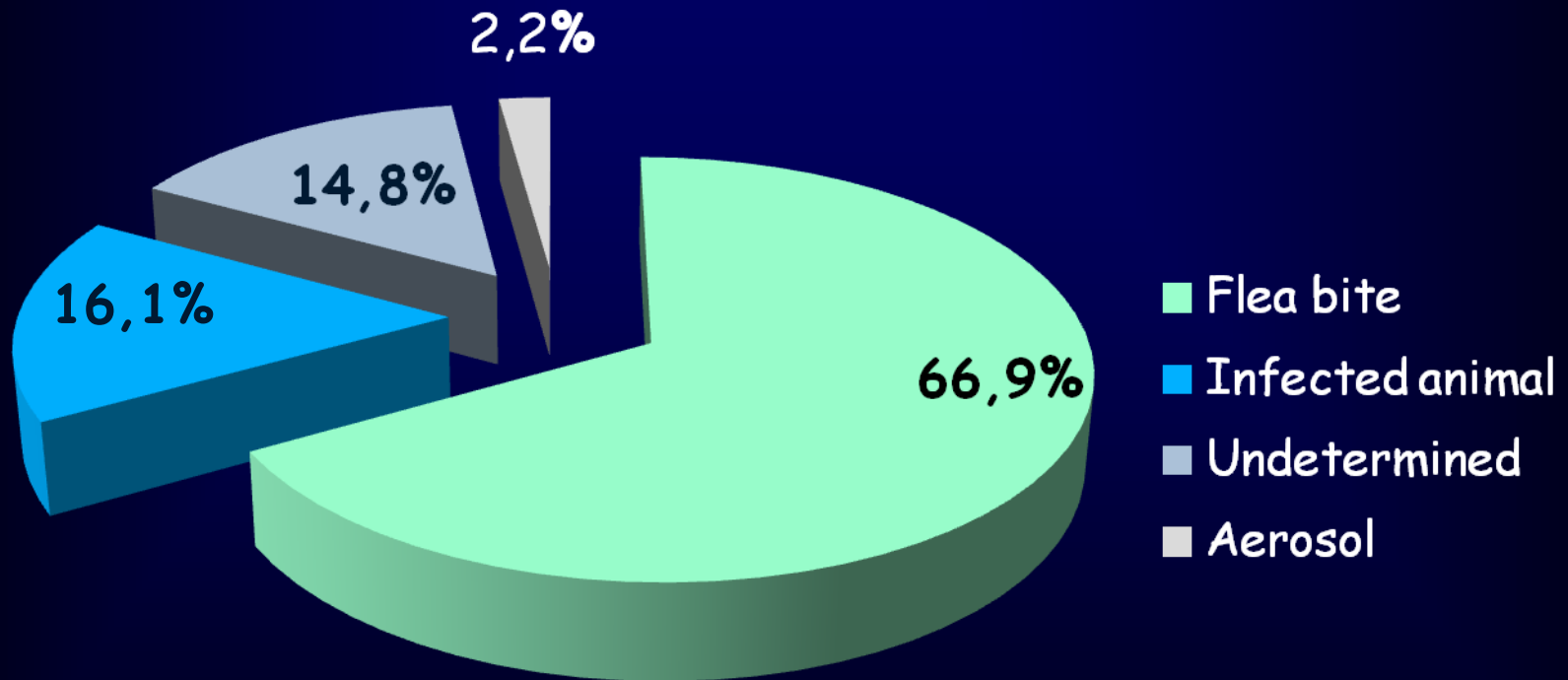


Plague epidemic chains

Trasmissione all'uomo

- Da vettore (principalmente *Xenopsylla cheopis*)
- Da contatto con fluidi corporei di animali infetti
- Da consumo di carni infette (di capre, cammelli).
- Da inalazione per esposizione a casi di peste polmonare
- La persistenza di *Y.pestis* nel suolo (fino a 40 settimane) ha importanza nelle fasi inter-epizootiche per il mantenimento del patogeno nell'ambiente, ma non ha ruolo nella trasmissione all'uomo

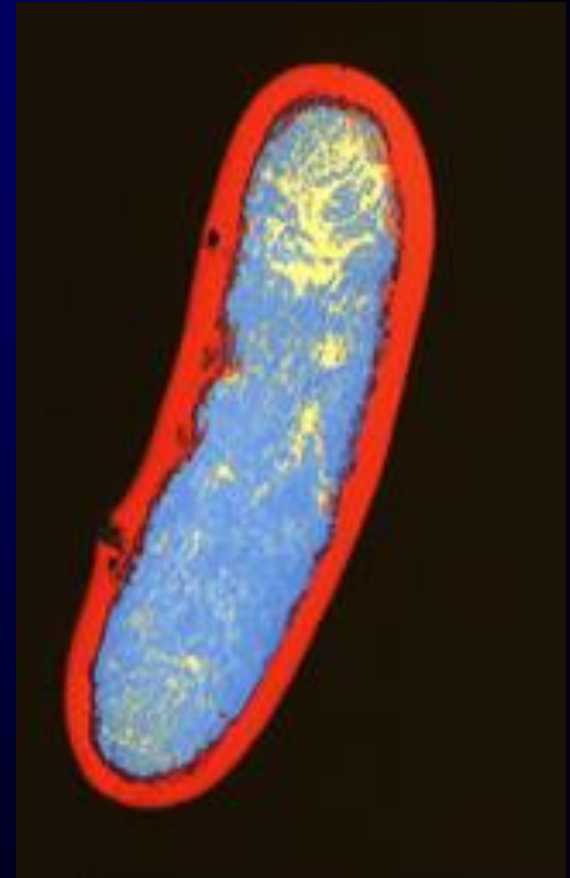
Transmission routes US, 1970 to 1994.



Perry and Fetherstone Clin Microb Rev 1997; 10: 35-66

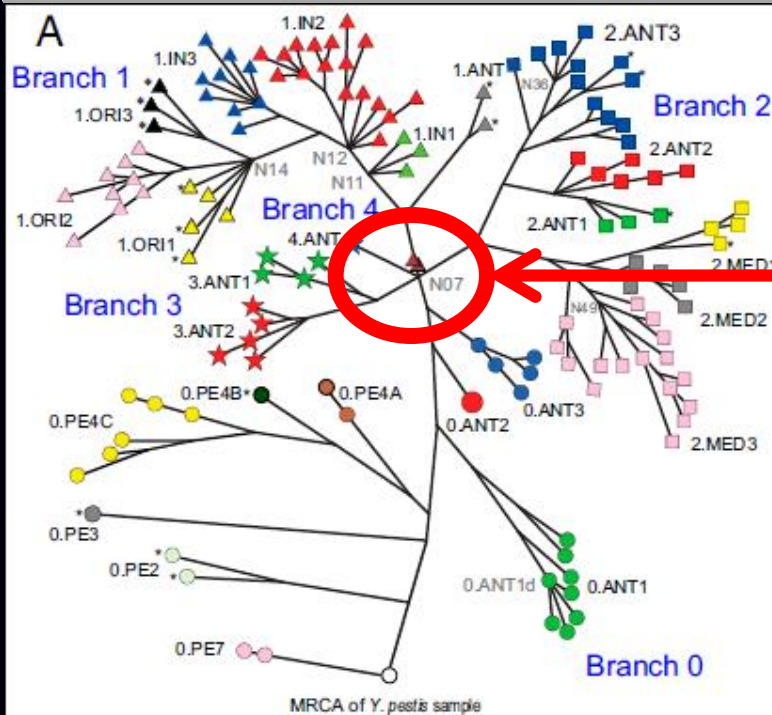
Personaggi ed interpreti: 1, il Killer

- *Y. pestis* si è evoluta in Asia centrale, a partire da un ceppo di *Y. pseudotuberculosis* che, acquisiti due plasmidi e delete importanti quantità di materiale genetico, ha sviluppato una particolare virulenza e, caso unico tra tutte le enterobatteriacee, la possibilità di essere trasmessa da un vettore, senza perdere la capacità di persistere a lungo nel suolo.



Population structure of *Y.pestis* revealed by core genome SNP analysis.

The most basal strains (0.PE7 clade) were isolated from the Qinghai-Tibet Plateau in China in 1961-1962



- Più o meno nella stessa posizione si trovano le sequenze di East Smithfield, Londra 1348-50 (*Bos et al. Nature 2011; 478: 506-10*), quelle tedesche raccolte in sepolture databili dal XIV al XVII secolo (*Seifert L, et al. PLoS ONE 2016; 11: e0145194*), quelle di Marsiglia, 1720 (*Bos et al. eLife 2016; 5: e12994*) e anche quelle della peste giustiniana (*Harbeck et al PLoS Pathog 2013; 9: e1003349*).

Branch 0

- 0.ANT1
- 0.ANT2
- 0.ANT3
- 0.PE2
- 0.PE3
- 0.PE4A
- 0.PE4B
- 0.PE4C
- 0.PE7

Branch 1

- 1.IN1
- 1.IN2
- 1.IN3
- 1.ANT
- 1.ORI1
- 1.ORI2
- 1.ORI3
- Ancient genomes

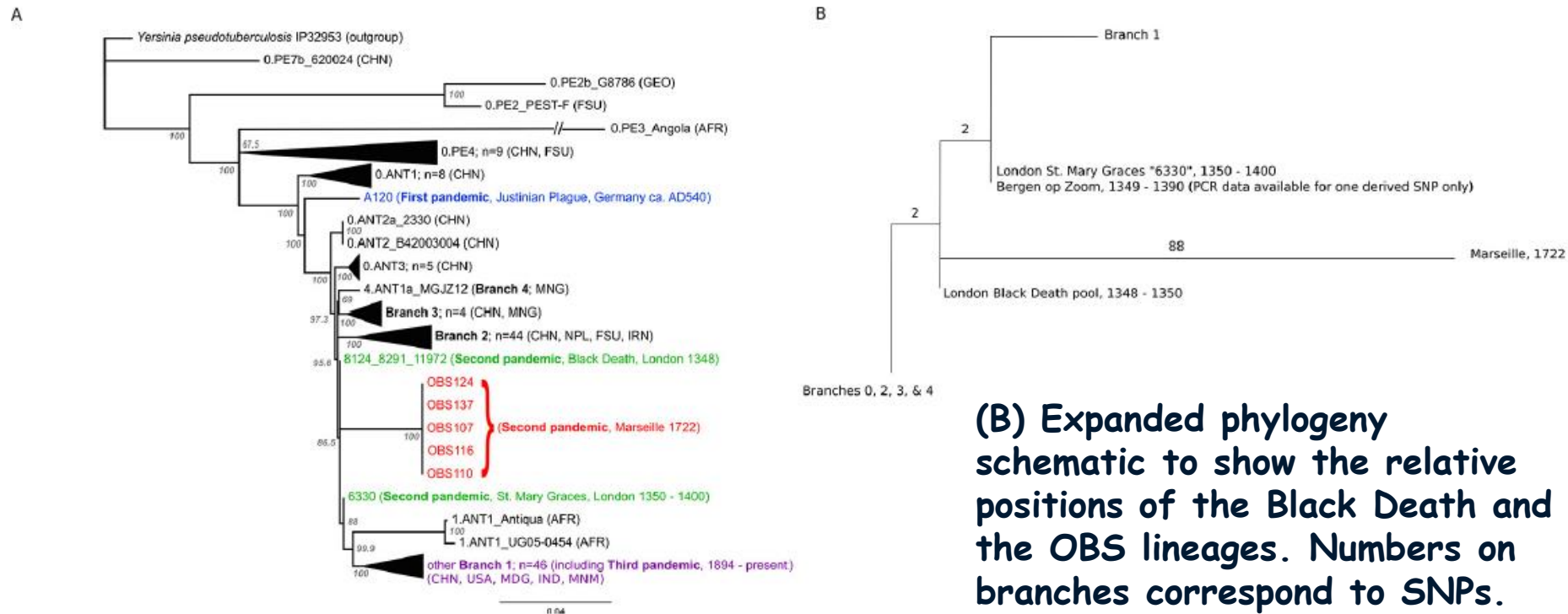
Branch 2

- 2.ANT1
- 2.ANT2
- 2.ANT3
- 2.MED1
- 2.MED2
- 2.MED3

Branch 3 & 4

- 3.ANT1
- 3.ANT2
- 4.ANT1

Eighteenth century *Y.pestis* genomes reveal the long-term persistence of an historical plague focus



(B) Expanded phylogeny schematic to show the relative positions of the Black Death and the OBS lineages. Numbers on branches correspond to SNPs.

(A) Maximum likelihood phylogeny of *Y.pestis* genomic SNPs showing the position of the **Marseilles 1722 (OBS) lineage (red)** relative to those of 130 modern (black) and three ancient strains (**Black Death in green** and **Justinian Plague in blue**). **Modern strains from the third pandemic are shown in purple to highlight their close genetic relatedness.**

CHN (China), GEO (Georgia), FSU (Former Soviet Union), MNG (Mongolia), NPL (Nepal), IRN (Iran), AFR (Africa), USA (United States of America), MDG (Madagascar), IND (India).

Bos et al. eLife 2016;5:e12994.

Plague in Bronze Age: Early Divergent Strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 Years Ago

- MRCA of *Y.pestis* and *Y.pseudotuberculosis* 54,735 years ago (95% HPD [highest posterior density] interval: 34,659–78,803 years ago) which is about twice as old compared to previous estimates of 2,600–28,000 years ago
- MRCA of all known *Y.pestis* to 5,783 years ago (95% HPD interval: 5,021– 7,022 years ago).

2: i serbatoi

- La specie implicata nell'epidemie in Europa è *Rattus rattus*, il ratto dei granai, dei solai, delle navi e dei porti, una specie stanziale che tende evitare il contatto con l'uomo
- Ospite naturale di *X. cheopis*, altamente suscettibile a *Y. pestis*, ma non può fungere da serbatoio permanente, poichè se infettato muore entro 2-8 giorni



Condizioni necessarie perché si stabilizzi un focolaio permanente di peste selvatica

- ✓ Disponibilità di specie suscettibili di roditori, di cui almeno una semi-resistente e scavatrice di tane permanenti
- ✓ Presenza di una specie di pulce a vita lunga e ben adattata all'ospite



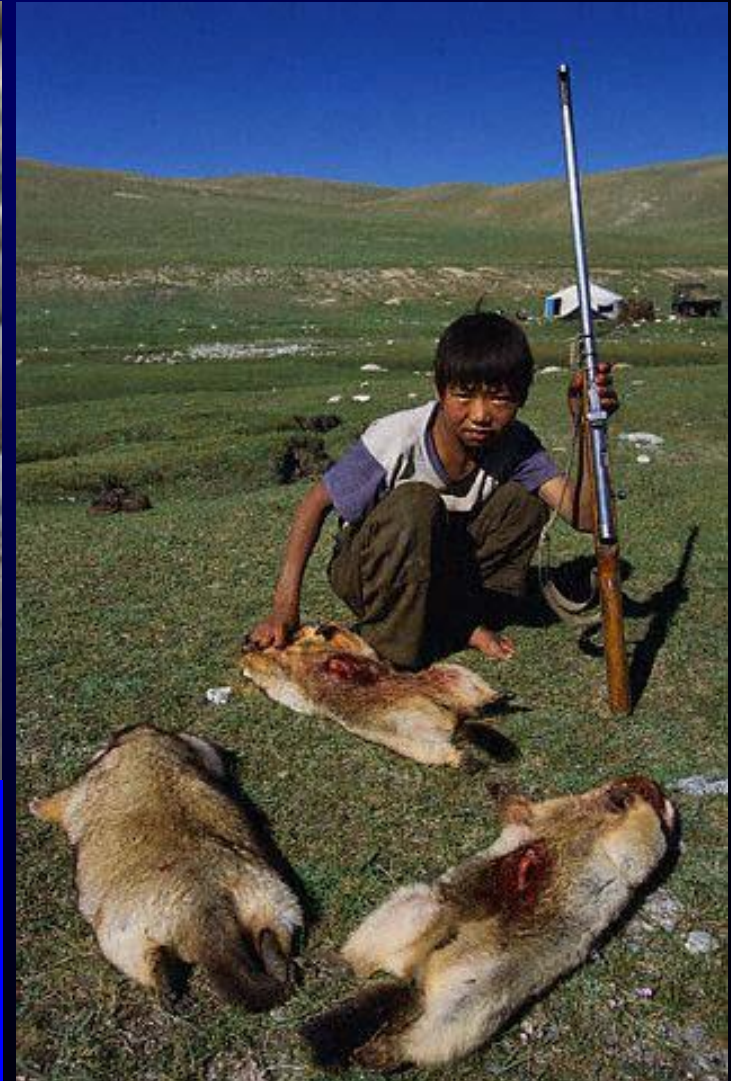
Climate-driven introduction of the Black Death and successive plague reintroductions into Europe

- Climate-driven outbreaks of *Y. pestis* in Asian rodent plague reservoirs are significantly associated with new waves of plague arriving into Europe through its maritime trade network with Asia.
- This association strongly suggests that the bacterium was continuously reimported into Europe during the second plague pandemic, and offers an alternative explanation to putative European rodent reservoirs for how the disease could have persisted in Europe for so long.

Marmota sibirica



- It may have been on marmot skins carried along the Silk Road that the Plague first reached the Middle East around 541 AD.



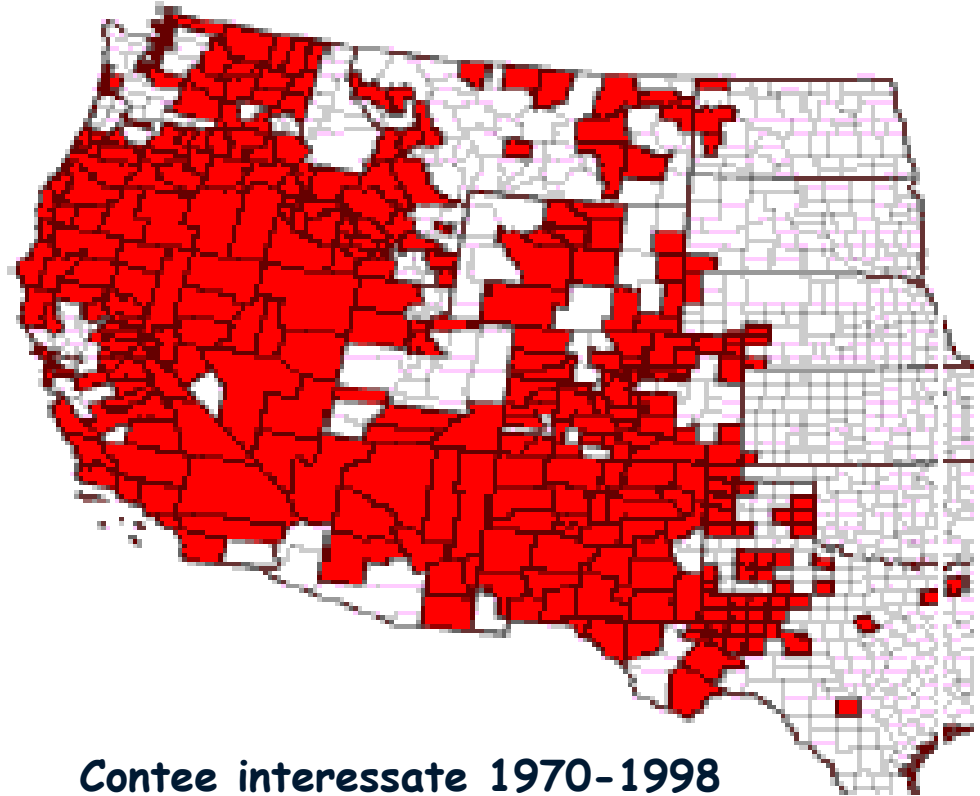
Manchuria plague, 2010



Marmota bobak

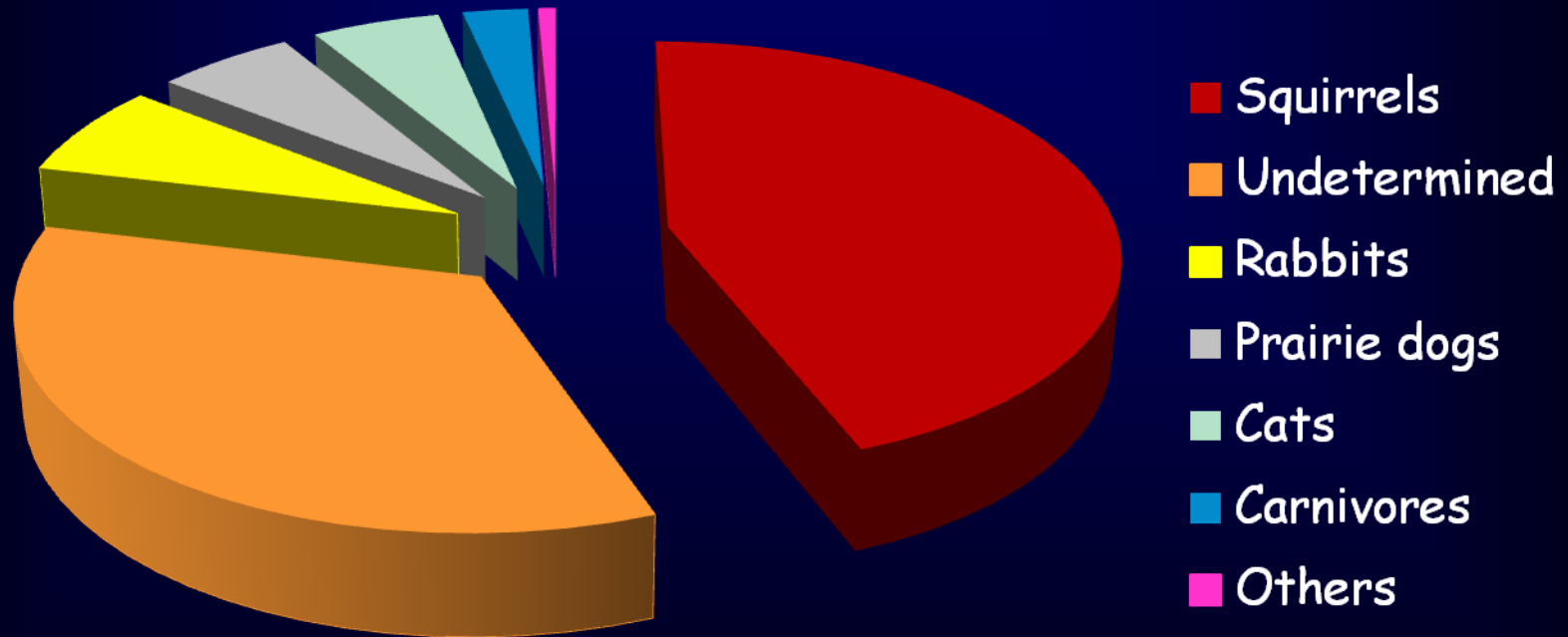
La peste negli USA

- ✓ La peste giunge dall'Asia a San Francisco tra il 1900 e il 1904.
- ✓ Infettate rapidamente varie specie autoctone di roditori
- ✓ Entro 10 anni si estende a 10 stati: non vere epidemie, ma focolaio più esteso nel mondo
- ✓ Dal 1908 al 1966 in tutto 115 casi con 65 decessi



Contee interessate 1970-1998

Animal sources of human plague, US 1970 to 1994 (16.1% of cases)



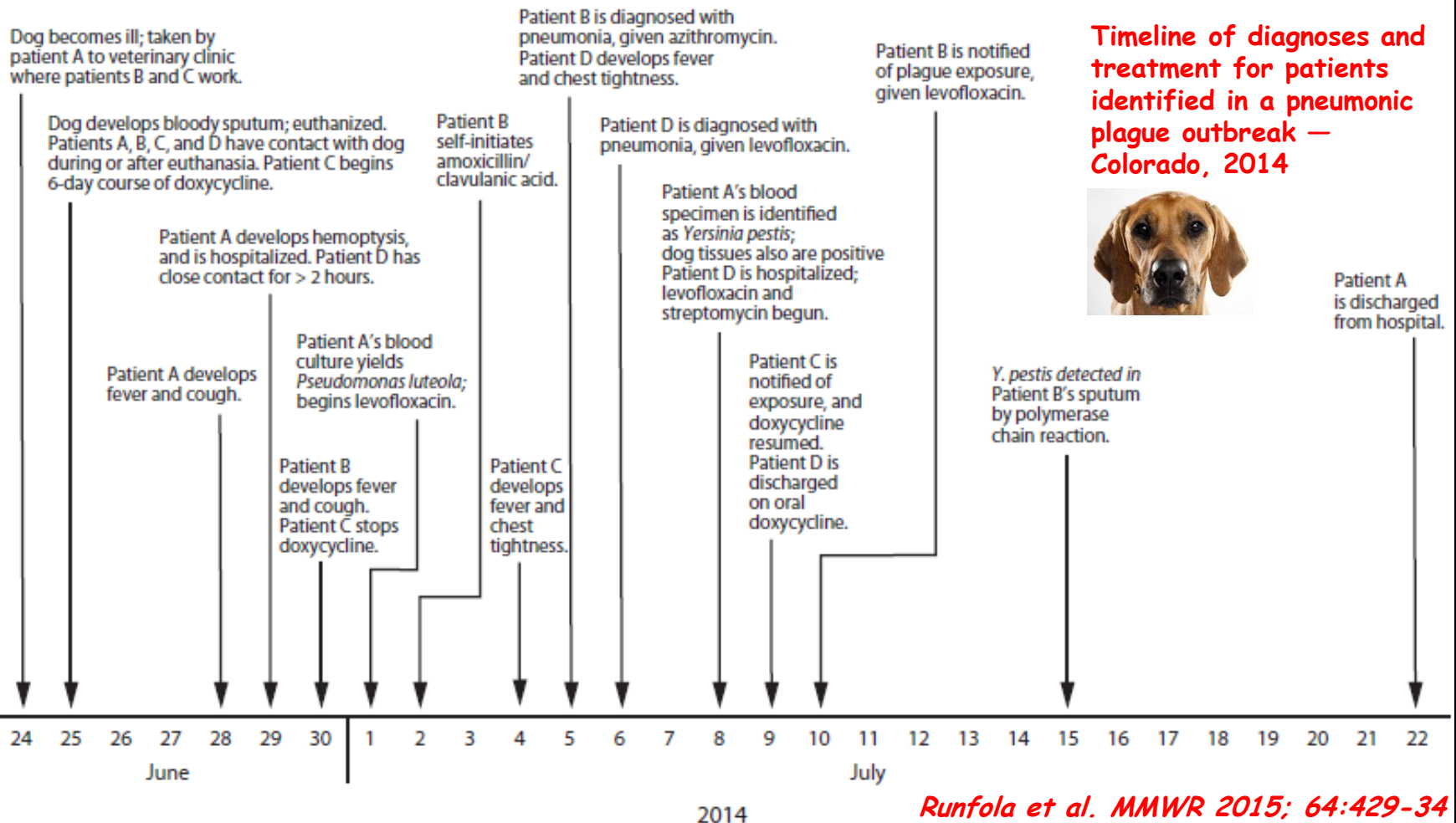
Perry and Fetherstone Clin Microb Rev 1997; 10: 35-66

Gli effetti della peste su tutte le creature



Incisione su legno, 1532

Outbreak of Human Pneumonic Plague with Dog-to-Human and Possible Human-to-Human Transmission — Colorado, June–July 2014



Cases of Cat-Associated Human Plague in the Western US, 1977–1998

Kenneth L. Gage,¹ David T. Dennis,¹
Kathy A. Orloski,¹ Paul Ettestad,² Ted L. Brown,³
Pamela J. Reynolds,³ W. John Pape,⁴ Curtis L. Fritz,⁵
Leon G. Carter,¹
and John D. Stein¹

*From the ¹Bacterial Zoonoses Branch, Division of Vector-Borne
Infectious Diseases, National Center for Infectious Diseases,
Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins;
²Colorado Department of Public Health and Environment,
Denver, Colorado; New Mexico Departments of ³Health
and ⁴Environment, Santa Fe, New Mexico; and
⁵California Department of Health Services, California*



Gage et al. Clin Infect Dis 2000;30:893-900



3: il vettore

- Persistence in the flea gut depends on the ability of *Y.pestis* to form multicellular aggregates that are too large to be passed in the feces.
- The gene *pla*, harbored by a plasmid in *Y.pestis*, encodes for a protein that blocks the ingestion of blood by the flea.
- As a consequence, the fleas eat much more aggressively and regurgitate the bacteria while biting their hosts



Xenopsylla cheopis

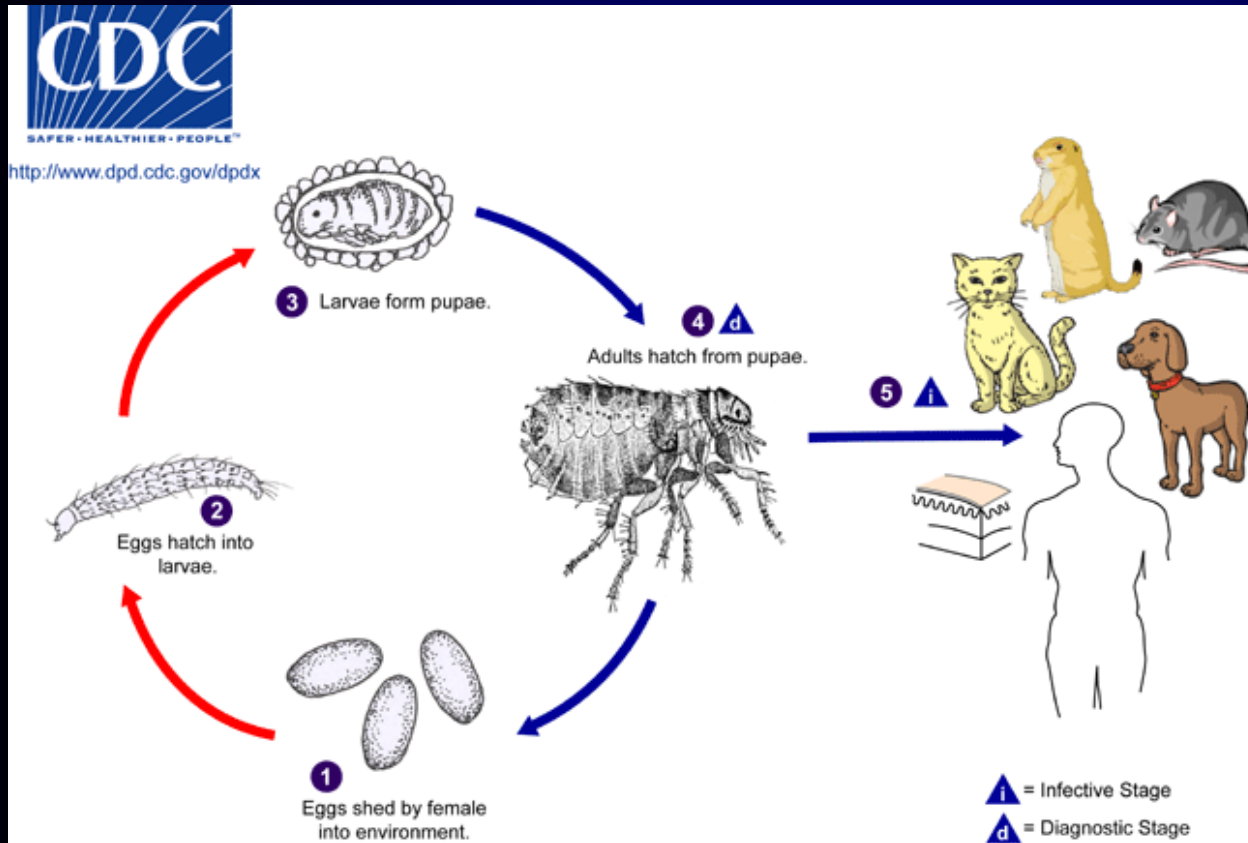


pulce bloccata



Pulex irritans

Il ciclo vitale delle pulci



- ✓ *X. cheopis* può deporre uova tra i 18° e i 27° di temperatura (con umidità relativa del 70%).
- ✓ Al di sotto dei 18° è inibita.
- ✓ Al di sotto dei 7° sopravvivono solo gli adulti.

- La pulce adulta può sopravvivere un anno senza nutrirsi (senza ospite).

Le forme cliniche:

1. Peste bubbonica

- Dopo 2-6 giorni dall'inoculo esordio brusco con **linfadenite** dolente del distretto satellite alla puntura
- **febbre** elevata
- **alterazione del sensorio** prostrazione, disturbi intestinali, tachicardia, ipotensione. Possibile localizzazione meningea
- Letalità non trattati 50%



Carbuncchio pestoso

2. Peste setticemica

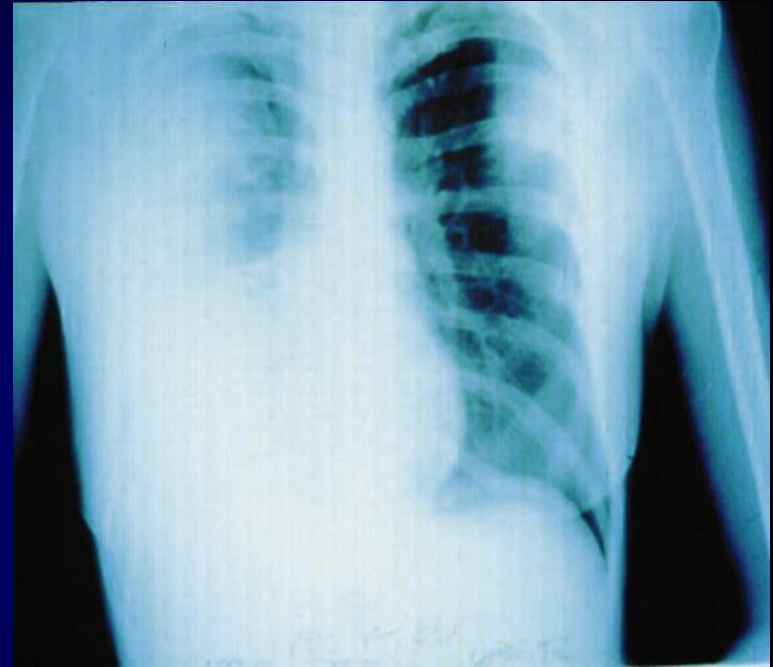
- andamento iperacuto,
osservato nel 10-25% dei
casi di infezione
ipertermia,
epatosplenomegalia,
delirio,
diarrea,
sindrome emorragica grave
- Letalità in non trattati >90%



Gangrena in sepsi da *Y. pestis*

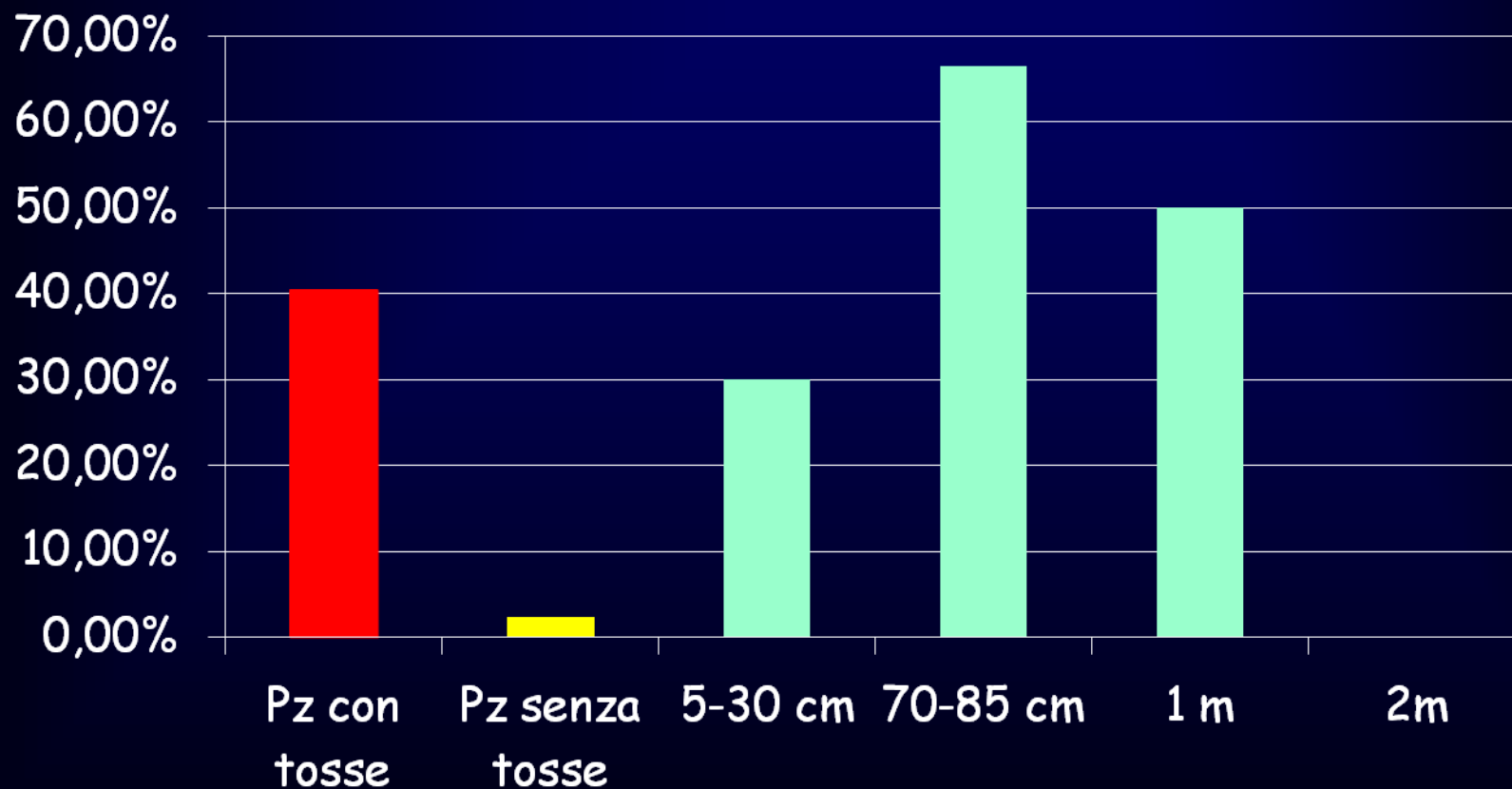
3. Peste polmonare primitiva

- Attorno al 2% dei casi
- Incubazione breve (2-3 giorni)
- Esordio brusco, febbre
- **Broncopolmonite a focolai multipli**, polipnea, cianosi, dolori toracici, tosse con **escreato sieroematico altamente contagioso**, insufficienza respiratoria
- **Grave compromissione generale.**
- **Letalità in non trattati >90%**

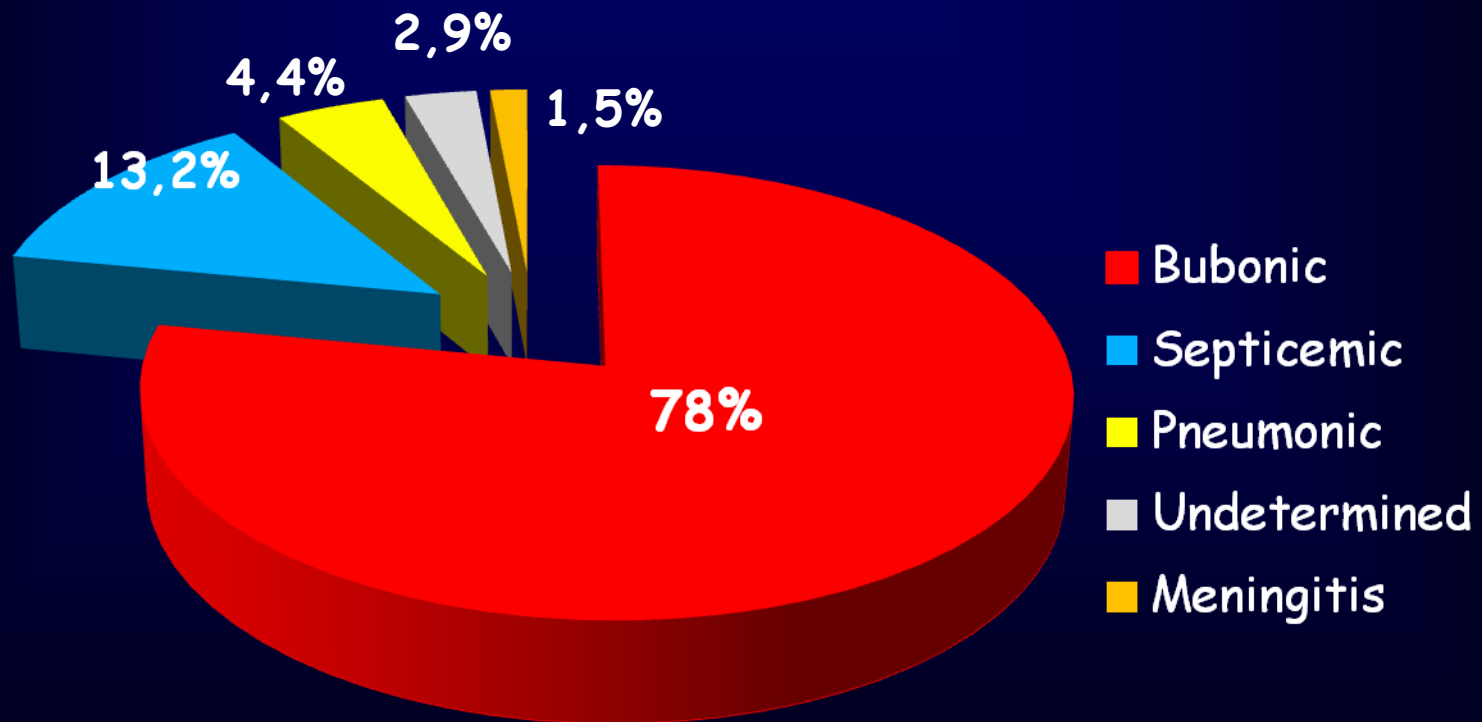


- L'infettività per via aerea sarebbe limitata all'ultimo giorno prima del decesso.
- $R_0 = 1,44$ (Madagascar 2015)

Gli esperimenti di cattura di *Y.pestis* su piastre di agar attuati da Strong and Teague durante l'epidemia di peste polmonare in Manciuria del 1910-11



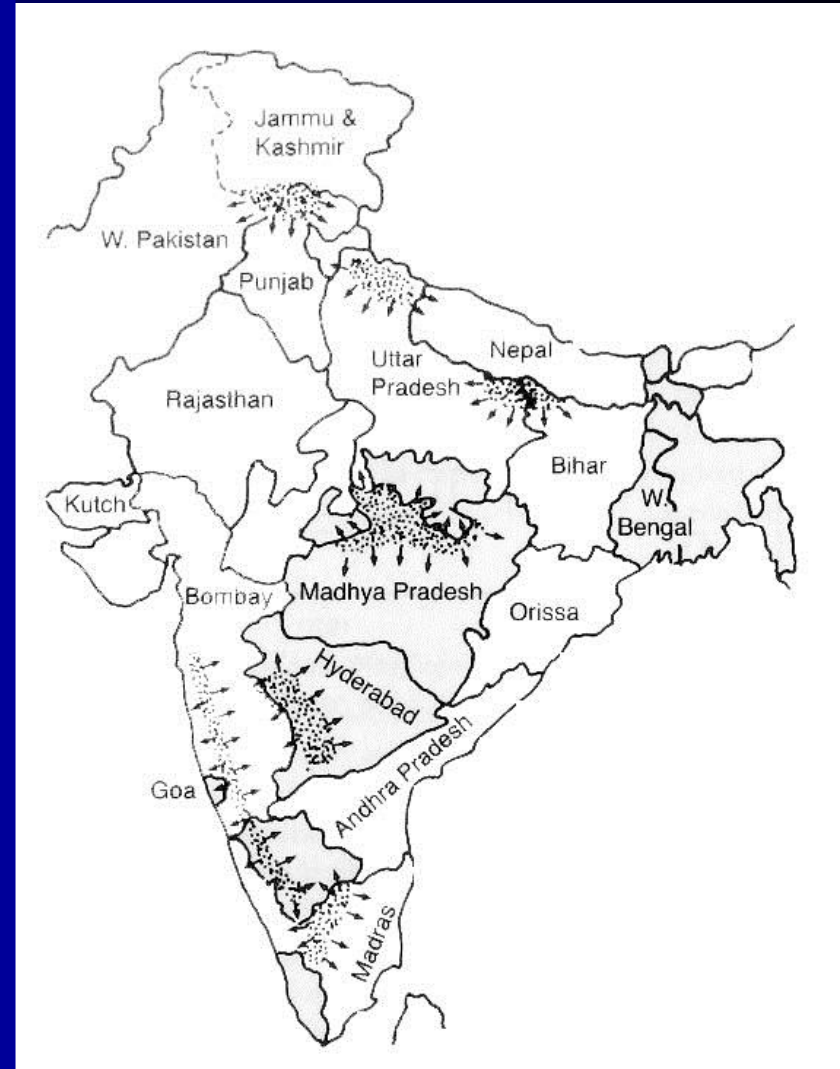
Relative prevalence of human plague clinical forms US, 1988 to 1994.



Perry and Fetherstone Clin Microb Rev 1997; 10: 35-66

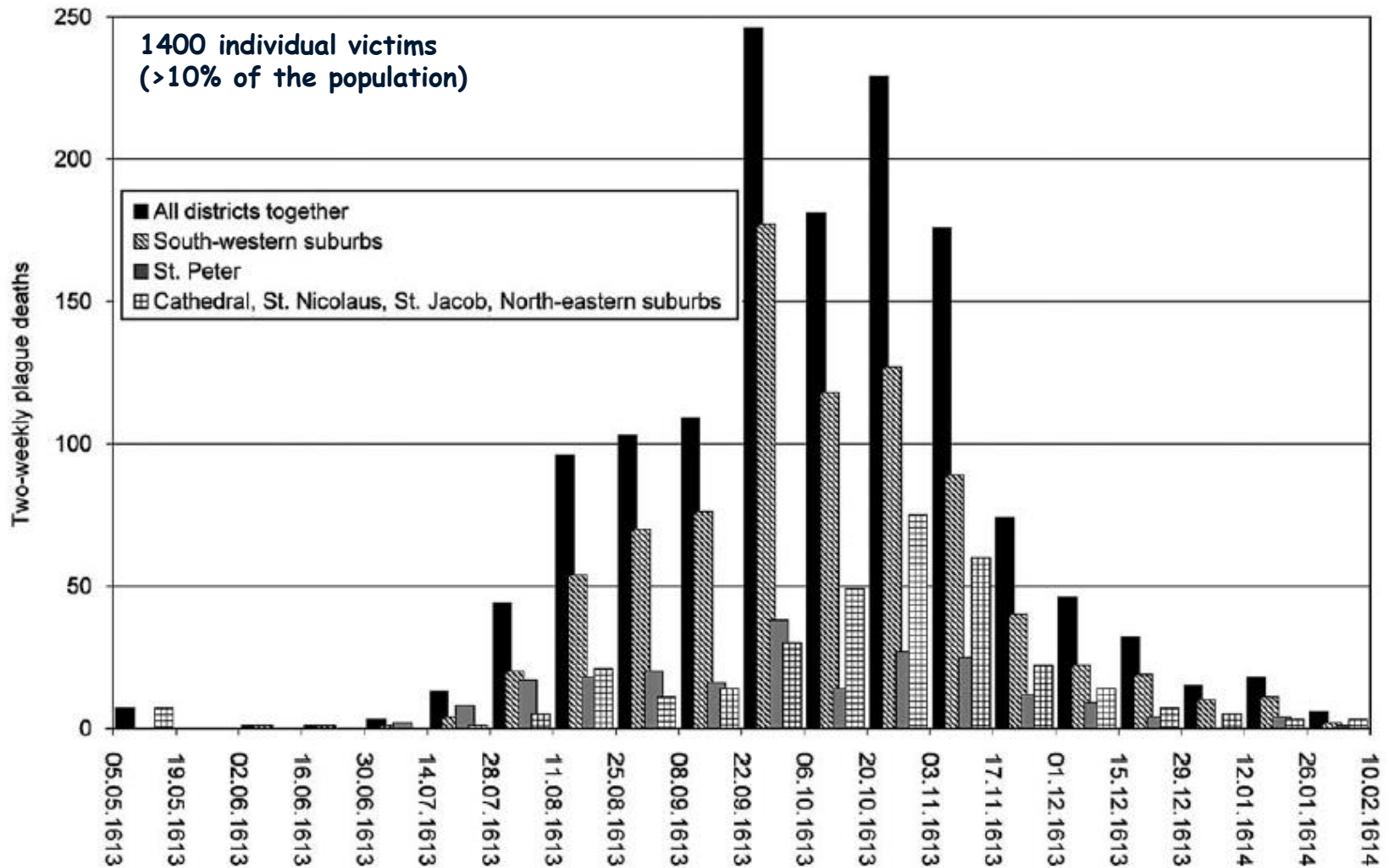
La peste in India tra il XIX e il XX secolo

- ✓ Prevalentemente interessate aree rurali, ma anche aree urbane colpite
- ✓ Mortalità più elevata nelle comunità più piccole (nel 1897-98 $\approx 2\%$ a Bombay, oltre il 10% in villaggi con meno di 5000 abitanti)
- ✓ 12 milioni di morti in 60 anni



Plague in Freiberg, Saxony

May 1613–February 1614.

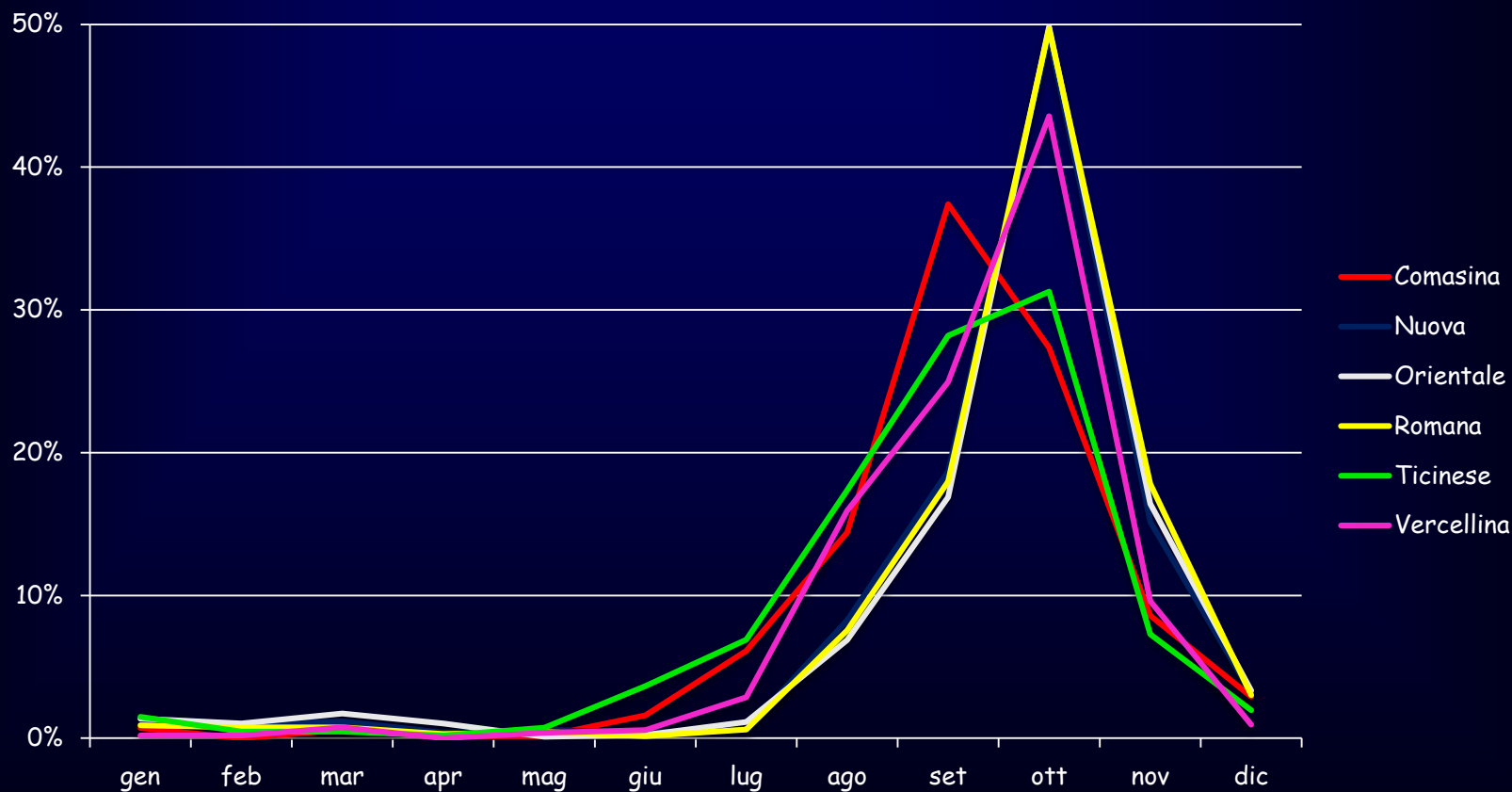


The plague of 1485

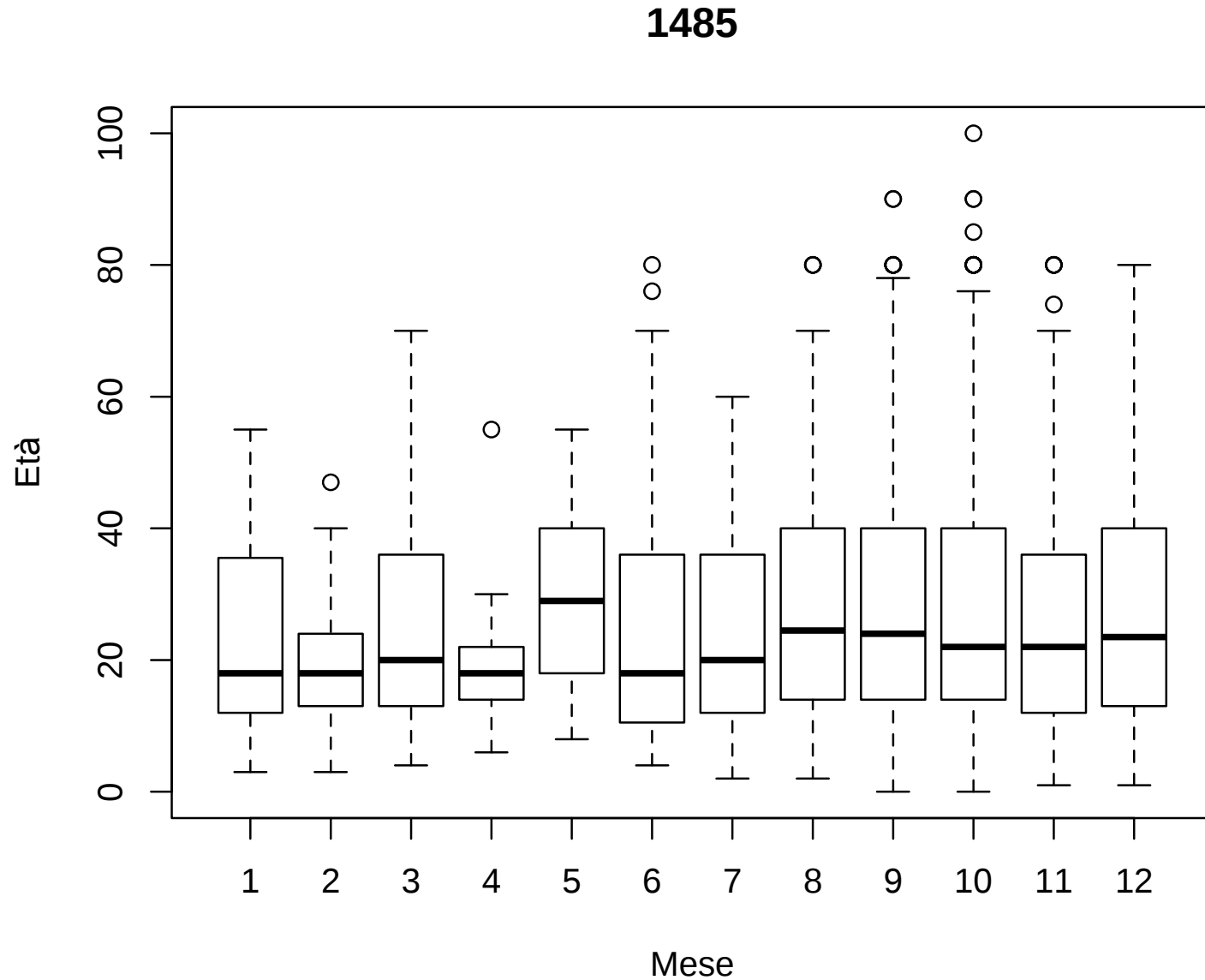
- Milan suffered a first outbreak of plague in 1361, which was followed by further outbreaks in 1374, 1383, 1393, 1399-1402, 1451, 1468 and 1478.
- A new epidemic cycle started in 1481 and was initially (1481-1484) characterized by sporadic manifestations, then culminating, between 1485-1486, in a strong and widespread mortality.
- According to Bernardino Corio 50,000 people died in a few months, just until July 1485

*Corio B. Storia di Milano, 2 voll.,
a cura di A. Morisi Guerra, Torino, UTET, 1978.*

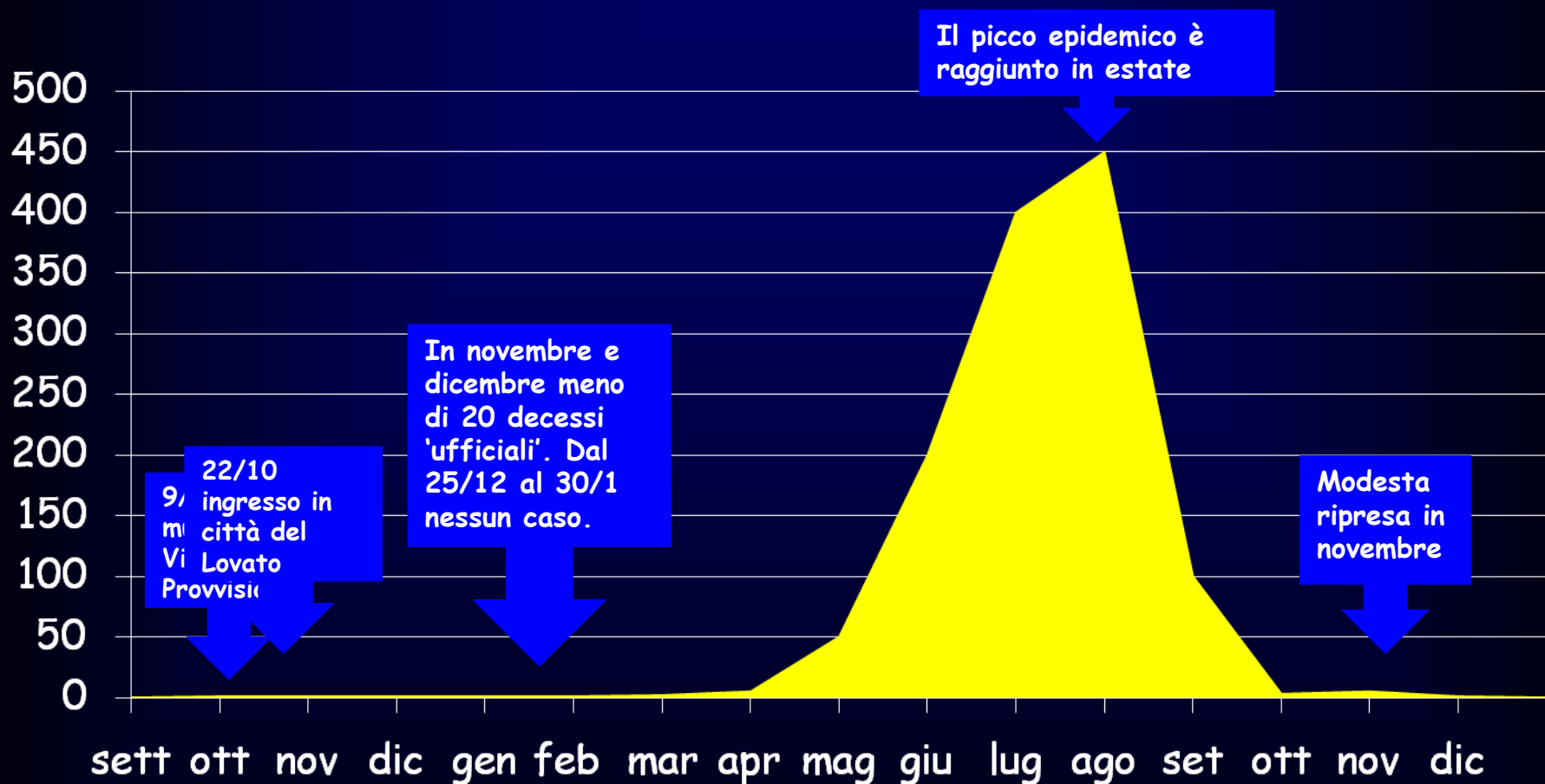
Milano, epidemia di peste del 1485: casi per mese e per sestiere



Peste a Milano 1485: casi/morti di peste per mese ed età



Andamento della mortalità in Milano durante la peste del 1629-30



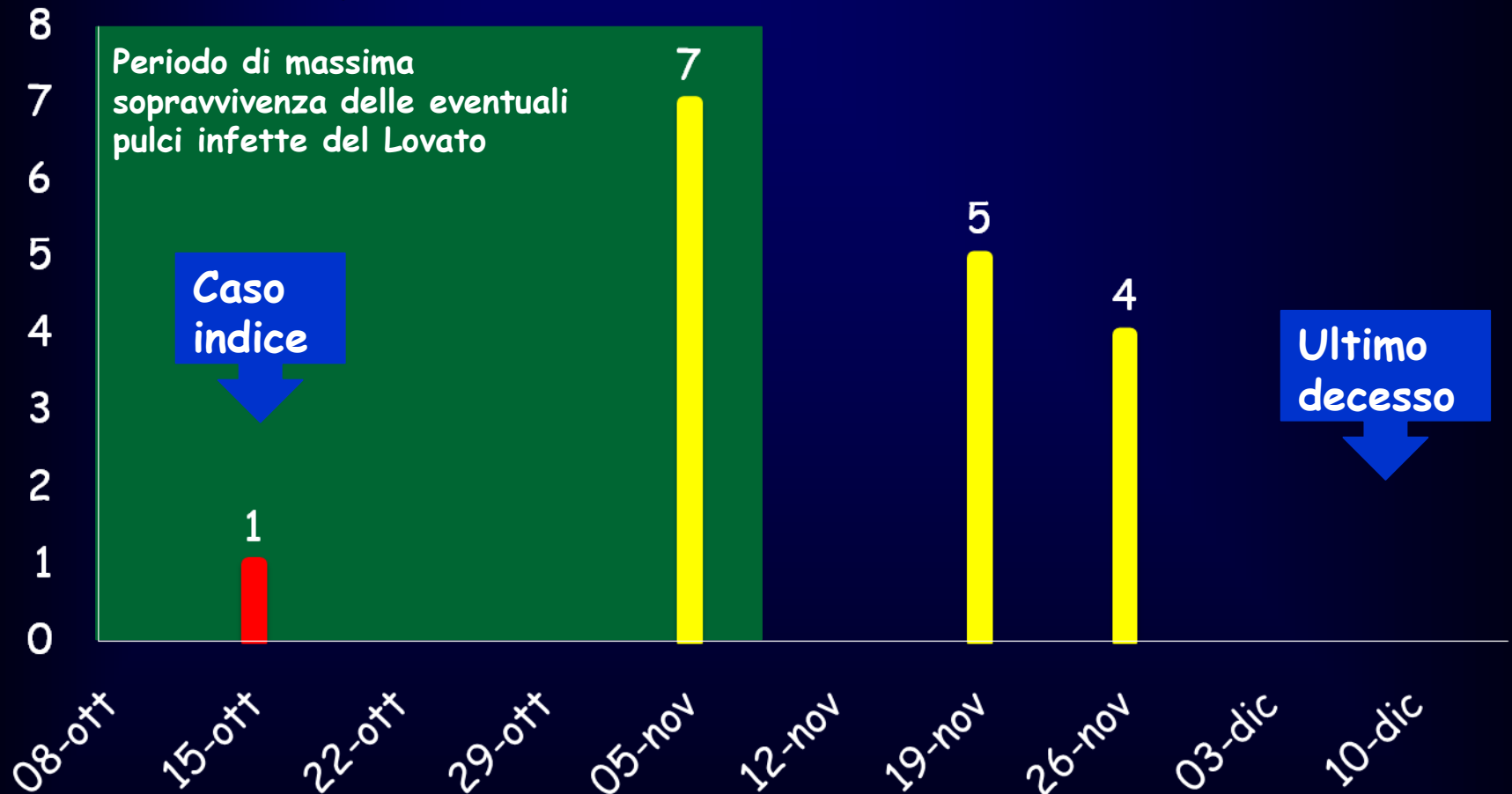
Media giornaliera stimata di decessi per mese, escludendo S. Gregorio
In alcuni giorni di agosto i decessi giornalieri sarebbero stati 1200-1500.

Insegnamenti dalla *ca de l'oreves*

- Entrato a Milano il 22/10/1629, il Lovato viene giudicato appestato il 25 alla Ca Granda, ove muore il 27/10.
- 13 inquilini della casa, più il caso indice muoiono di peste; tre guariscono, di altri mancano notizie.
- I giorni trascorsi dalla manifestazione del caso indice e il secondo caso sono **22**, tra il caso indice e l'ultimo decesso **50**.
- Da ottobre a dicembre i casi noti di peste in città sono meno di 20, circoscritti a tre sole case e un'osteria, più alcuni 'foresti'.
- Una seconda fonte di contagio per gli inquilini della casa non è impossibile, ma è piuttosto improbabile.



Date presuntive di infezione degli inquilini della *ca de l'oreves*



- L'incubazione della peste bubbonica, a partire dalla puntura della pulce, è di 1-8 giorni. *X. cheopis* bloccata sopravvive in media 17 giorni: ipotizzando che il Lovato abbia portato con se abiti di lanzicheneccchi morti prima del 20/10, è improbabile che le pulci infestanti fossero vive e attive oltre il 10/11.

Experimental Model to Evaluate the Human Body Louse as a Vector of Plague

Linda Houhamdi,¹ Hubert Lepidi,^{1,2} Michel Drancourt,¹ and Didier Raoult¹

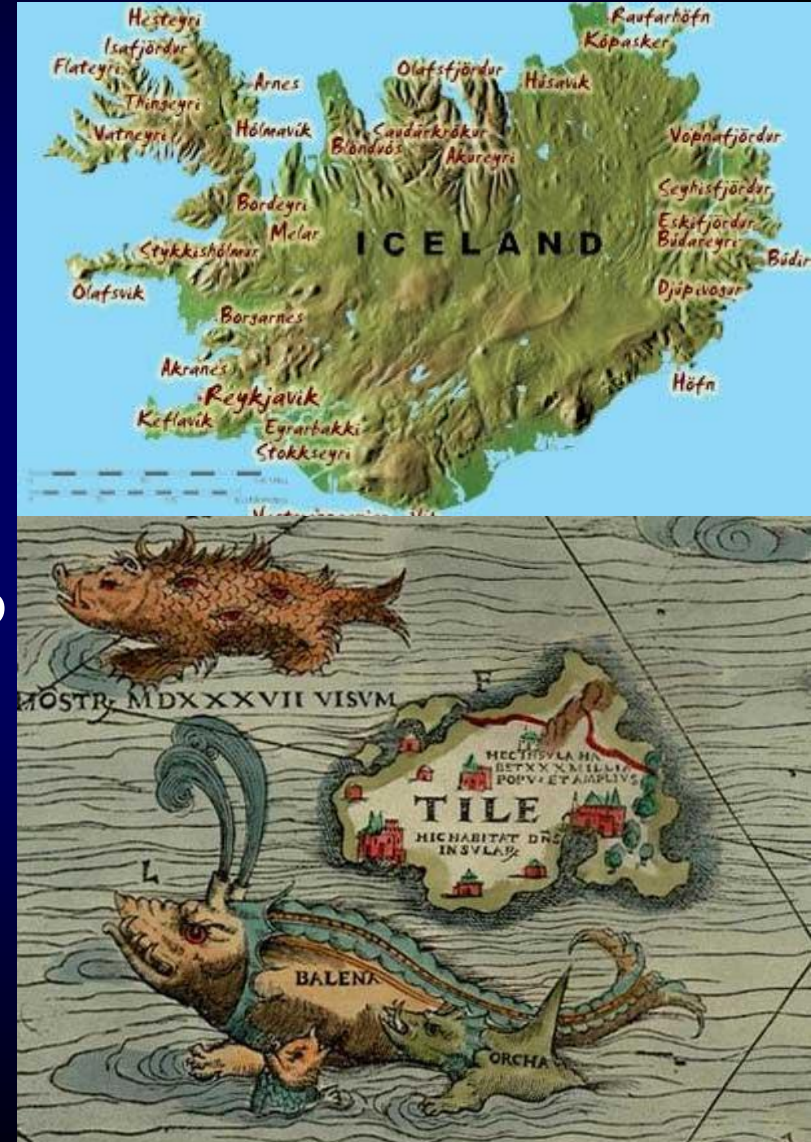
¹Unité des Rickettsies, Institut Fédératif de Recherche 48, Centre National de Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 6020, Université de la Méditerranée, and ²Laboratoire d'Histologie, Faculté de Médecine, Marseille, France

Yersinia pestis has been found in human body lice during plague outbreaks. To evaluate the role that the human body louse plays as a vector of plague, we allowed lice to feed on rabbits made bacteremic by intravenous inoculation of 10^9 colony-forming units of 3 strains of *Y. pestis*. High mortality rates were observed in all lice 2 and 3 days after infection. The lice remained infected with the strains for their life span and excreted viable organisms in their feces from day 1, although they were unable to lay eggs. The lice infected with 2 virulent strains of *Y. pestis* transmitted the organisms during feeding to uninfected rabbits, which became septicemic and died of plague (with 1 exception) 1 day later. Infections were transmitted to naive lice that were fed on these rabbits, showing that lice can be vectors of *Y. pestis* in an experimental model.

Islanda, ... ovvero la peste senza ratto

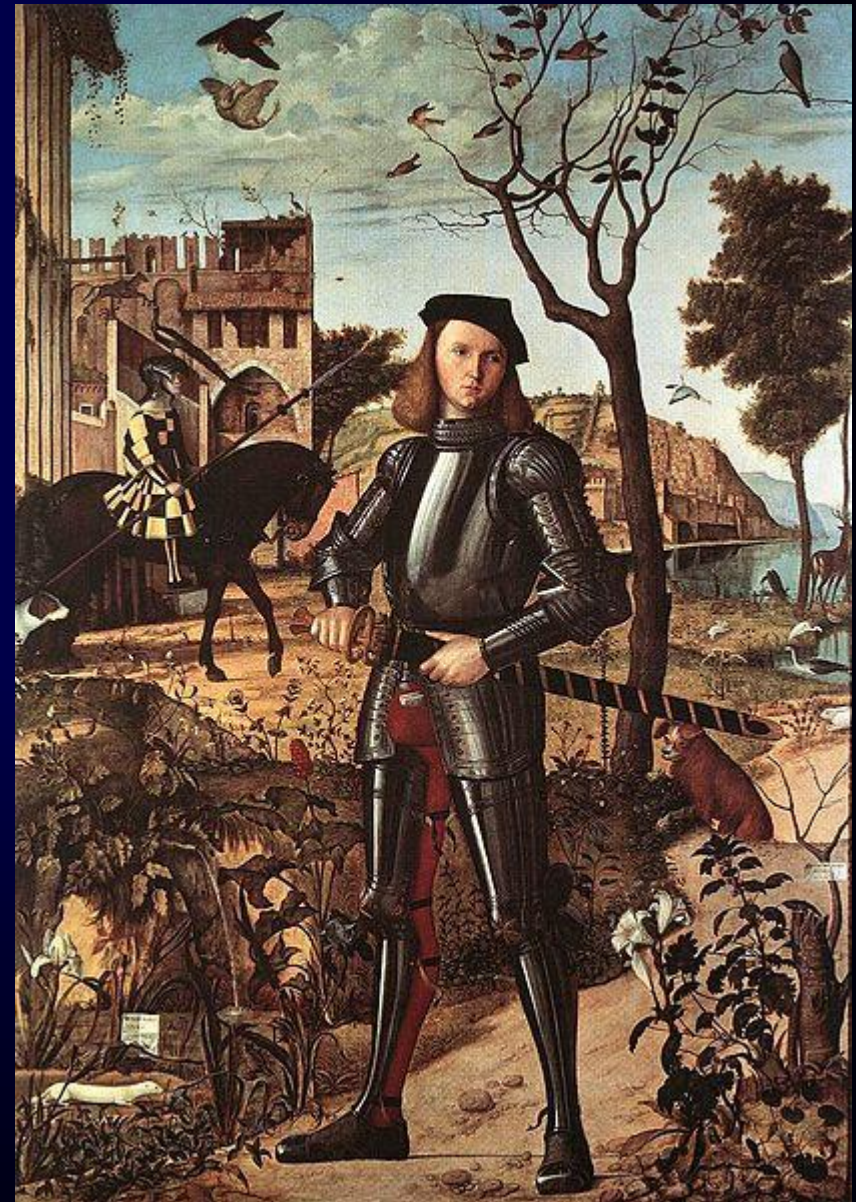
- Tre grandi epidemie:
 - 1402-1404: mortalità stimata 50-60%. Epidemia attiva anche in inverno
 - 1494-1495: mortalità stimata 30-50%. Epidemia attiva anche in inverno
 - 1707: mortalità stimata 25%
- In Islanda il ratto nero è introdotto accidentalmente solo dopo il 1770, ma non rimane stabilmente, mentre il ratto grigio viene introdotto nel XIX secolo. Non altri possibili animali serbatoio
- Nell'islandese antico non esiste la parola 'ratto'

G. Karlsson, 1996



I pidocchi di Ferrandino

- Ferdinando II d'Aragona, noto anche come Ferrandino (1469-1496), re di Napoli dal 1495, figlio di Alfonso II e Ippolita Maria Sforza, morto di malaria il 7 settembre 1496.
- Il suo corpo mummificato, conservato in S. Domenico Maggiore (Napoli), evidenzia una pediculosi sia del capo, sia pubica.
- L'eccesso di mercurio contenuto nei capelli è stato interpretato come causato da rimedi contro la pediculosi



Vittore Carpaccio (1466-1525)

Treatment

- In areas where *Y. pestis* circulates, gene recombination and conjugation with other enterobacteria are possible, and these processes can lead to the acquisition of antibiotic resistance.
- In 1995, an isolate from a patient in Madagascar was reported to harbor a plasmid conferring resistance to aminoglycosides and tetracyclines, but this isolate remained sensitive to cephalosporins, gentamicin, quinolones and trimethoprim.

Grazie per l'attenzione

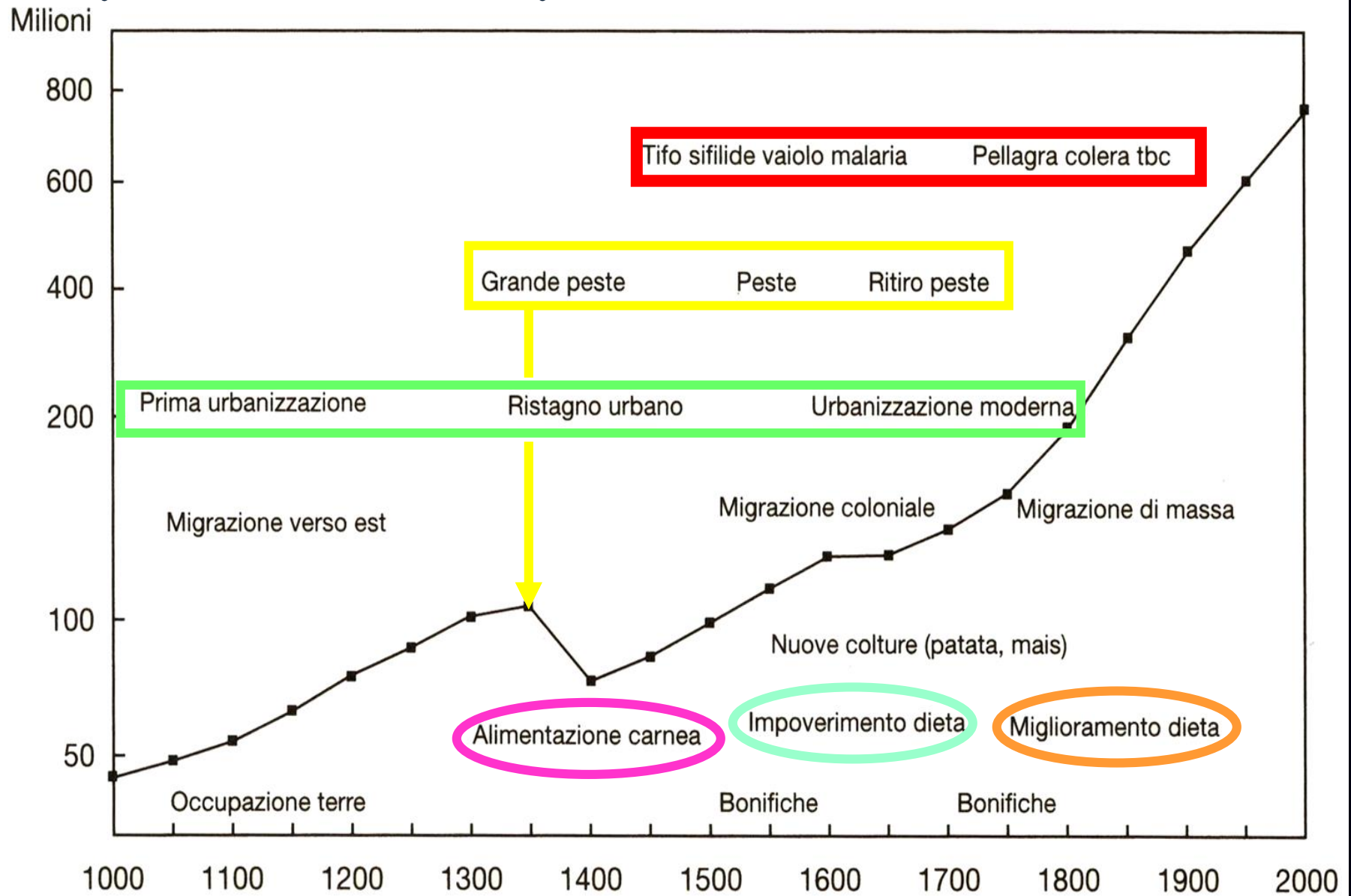
Genotyping *Yersinia pestis* in Historical Plague: Evidence for Long-Term Persistence of *Y. pestis* in Europe from the 14th to the 17th Century

- Beside the assumed continuous reintroduction from central Asia in multiple waves during the second pandemic, long-term persistence of *Y. pestis* in Europe in a yet unknown reservoir host has also to be considered.

		1348-1350	Mid-14 th C.	1335 ± 54 (calAD)	1348 or 1374 AD?	14 th C.	17 th C.	
Branch	SNP	 ES1	 ES2	 Ber	 Her	 SLC	 MP	 B
1	s12	a	d	d	a	a	a	a
	s13			a	a	a	a	a
	s14	a		a	a	a	a	a
	s247	a					a	a
	s588	a					a	a
	s660	a					a	a
	s826	a					a	a
	s904	a					a	a
	s920	a					a	a
	s955	a					a	a
	s1023	a					a	a
	s1038						a	a
	s1119	d	d				d	d
	(s1195)	a	d				a	a
	s1252							
	s1431	a	d					
	s2	a	a	a		a		
	s7			a		a		
	s11	a		a		a		
0	s545	d	d				d	d
	s87	d	d	d				
	s82	d	d	d	d	d		
	s29			a	a			
	s31	a	a	a	a			
	s81			d				
2	s19	a	a	a	a		a	a
	s17			a		a		
	s15	a	a	a				
	s18	a	a	a	a	a		
	s20	a	a	a	a	a		

Seifert L, et al. PLoS ONE 2016; 11: e0145194.

Popolazione europea 1000 - 2000



da Livi Bacci, 1998

Peste a Milano, 1485

Distribuzioni per Età casi/morti in Maschi e Femmine

empirical cumulative distribution function

