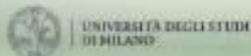




CONVEGNO INTERNAZIONALE
GIORNATE
INFETTIVOLOGICHE
“LUIGI SACCO”



Ospedale Luigi Sacco
POLO UNIVERSITARIO

Sistema Socio Sanitario

Regione
Lombardia
ASST Fatebenefratelli Sacco

Ospedale San Paolo
Polo Universitario

Sistema Socio Sanitario

Regione
Lombardia
ASST. Santi Paolo e Carlo



Milano, 14-15 Giugno 2018

Ospedale Luigi Sacco Polo Universitario – ASST Fatebenefratelli Sacco
Aula Magna Polo LITA

Convegno Internazionale
GIORNATE INFETTIVOLOGICHE “LUIGI SACCO”

Milano, 14-15 giugno 2018

Ospedale Luigi Sacco - Polo Universitario –
ASST Fatebenefratelli Sacco
Aula Magna Polo LITA

SIMPOSIO III
MALATTIE DA VETTORI IN ITALIA

**Flebotomi e zanzare:
emergenze possibili**

Carlo Severini

Dipartimento Malattie Infettive
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ





Rischio di malattie trasmesse da vettore in Italia



Aedes

Chikungunya
Dengue
Zika

Zecche



Leishmaniosi
Phlebotomosi



Culex

West Nile

Flebotomi



Leishmaniosi
Phlebovirus



Anopheles

Malaria

BIOLOGIA DEI FLEBOTOMI

I flebotomi (Ditteri: *Psychodidae*) sono insetti delicati di piccole dimensioni (<3,5 mm) e dal volo silenzioso a corto raggio (<300-500 m)



Come per le zanzare, solo le femmine sono ematofaghe

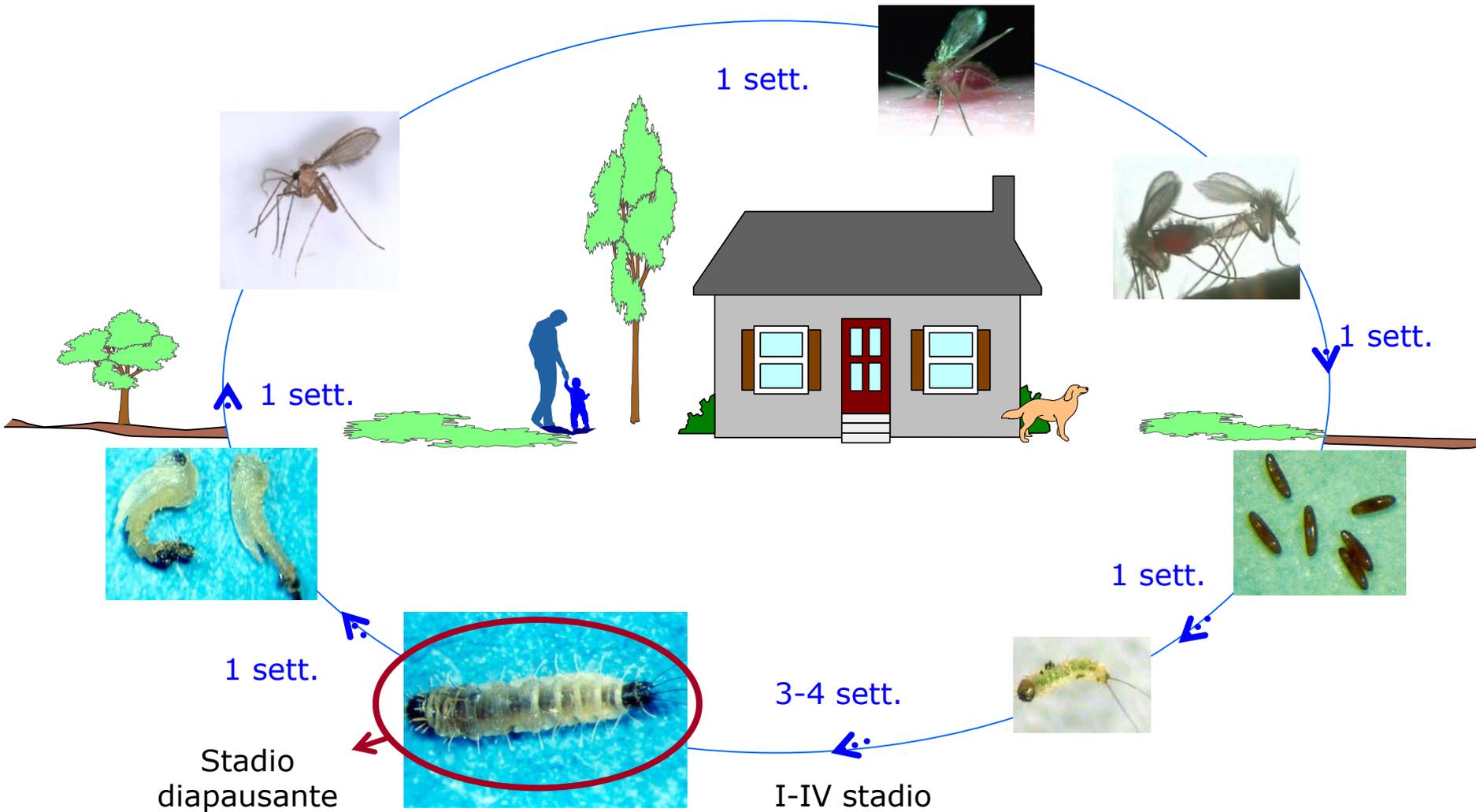
... hanno larve terrestri

Ogni substrato ricco di materiale organico ed umidità e non esposto alla luce diretta del sole può costituire un terreno idoneo allo sviluppo larvale, sia in ambienti domestici (es. cantine), che peridomestici (es. stalle, pollai) che selvatici (es. tane)



Sono insetti olometaboli (uovo, 4 stadi di larva, pupa e adulto) con un ciclo vitale molto lungo

Durata del ciclo in laboratorio (28°C) = 7-9 settimane



Modalità di assunzione di un pasto di sangue

I flebotomi appartengono ad un ampio gruppo di artropodi ematofagi noti come 'pool feeder' e che comprende zecche, pulci, ceratopogonidi, glossine e simulidi.

Le femmine usano le sezioni dentellate dell'apparato pungitore per "segare" la pelle dell'ospite, lacerando i capillari dermici fino a formare una piccola pozza di sangue. Questa modalità si distingue da ematofagi più specializzati come i culicidi, che incannulano l'apparato pungitore direttamente all'interno di un vaso capillare causando un danno limitato alla pelle.

Durante la puntura i flebotomi secernono saliva all'interno della ferita per mantenere il sangue liquido. Questo viene succhiato dalla pozza dentro la camera faringea e da qui spinto dentro l'intestino medio attraverso la valvola stomodeale



Riassumendo alcune caratteristiche dei flebotomi

- ... Insetti delicati di piccole dimensioni ...
- ... Volo a corto raggio ...
- ... Larve terrestri ...
- ... Umidità costante [le uova disseccate non sopravvivono] ...

Non sono mai stati riportati eventi di colonizzazione di nuovo territori mediante trasporto passivo da regioni distanti



E' invece ipotizzabile una LENTA colonizzazione di territori contigui quando le condizioni ambientali diventano favorevoli

PATOGENI TRASMESSI DA FLEBOTOMI

VIRUS

Phlebovirus (famiglia Bunyaviridae)

[Febbre da pappataci o dei 3 giorni (virus Napoli e Sicilia);
meningite estiva benigna (virus Toscana)]

Vesiculovirus (famiglia Rhabdoviridae)

[Stomatite vescicolare in America centrale; encefalite da virus
Chandipura in India]

BATTERI

Bartonella bacilliformis (famiglia Bartonellaceae)

[Malattia di Carrión in Perù, Ecuador e Colombia]

PROTOZOI

Leishmania (famiglia Trypanosomatidae)

[Leishmaniosi]

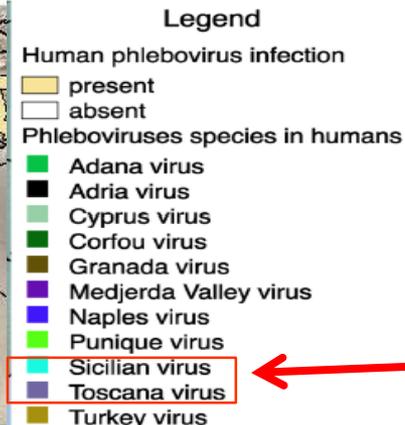
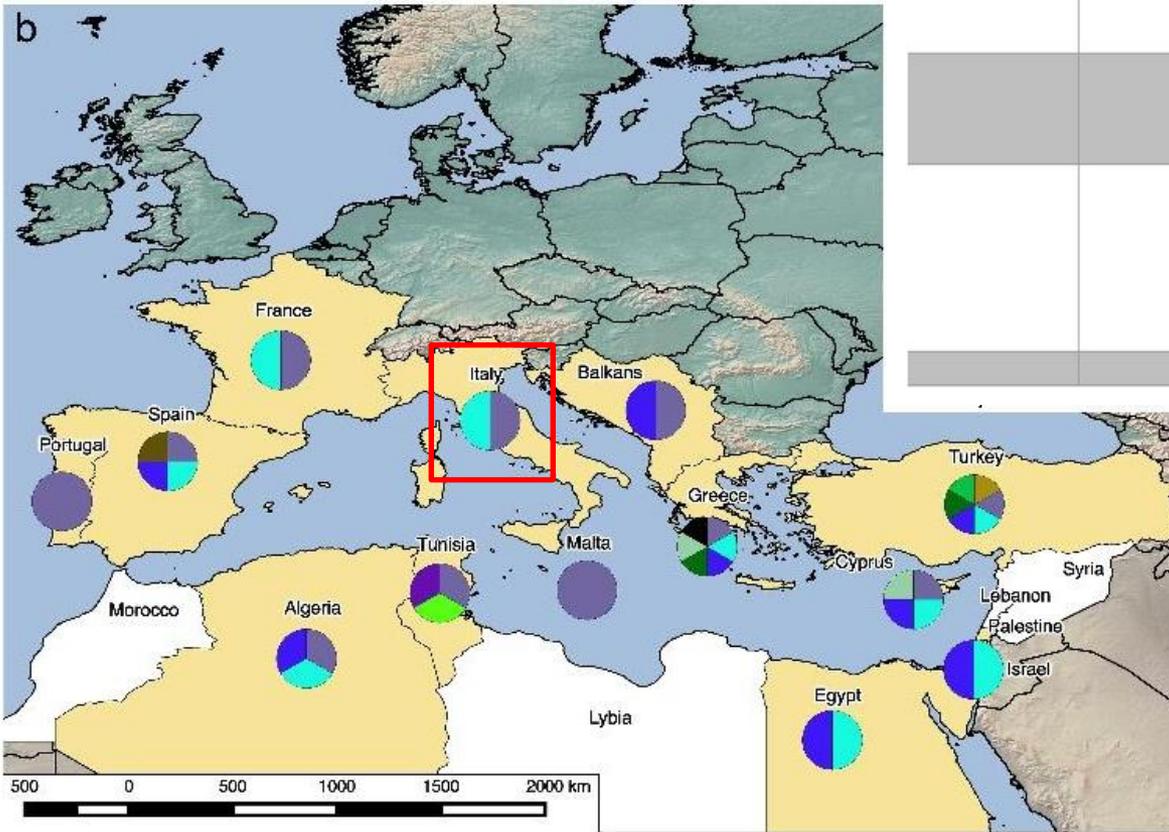
REVIEW

Phlebotomine sand fly-borne pathogens in the Mediterranean Basin: Human leishmaniasis and **phlebovirus infections**

Martina Moriconi¹, Gianluca Rugna², Mattia Calzolari³, Romeo Bellini⁴, Alessandro Albieri⁴, Paola Angelini⁵, Roberto Cagarelli⁵, Maria P. Landini^{1,6}, Remi N. Charrel^{7,8}, Stefania Varani^{1,9}*

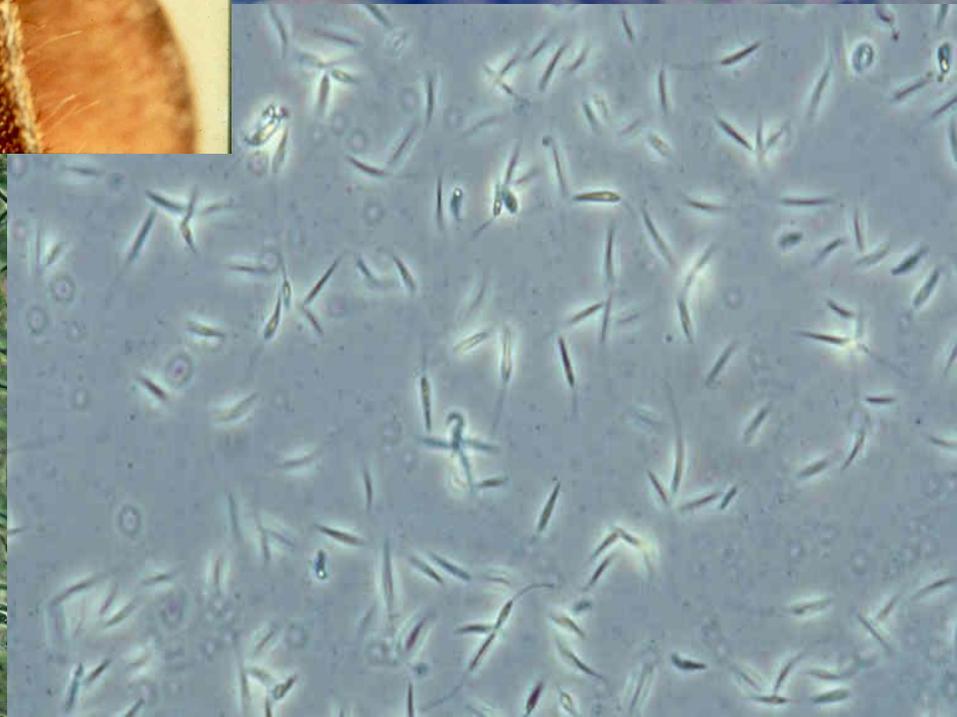
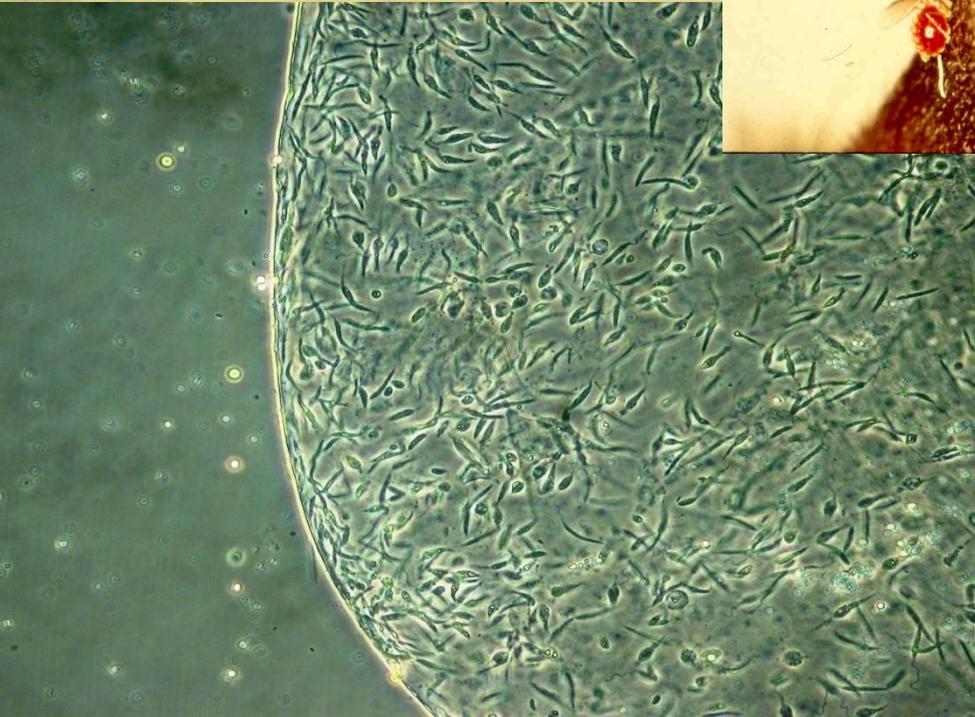
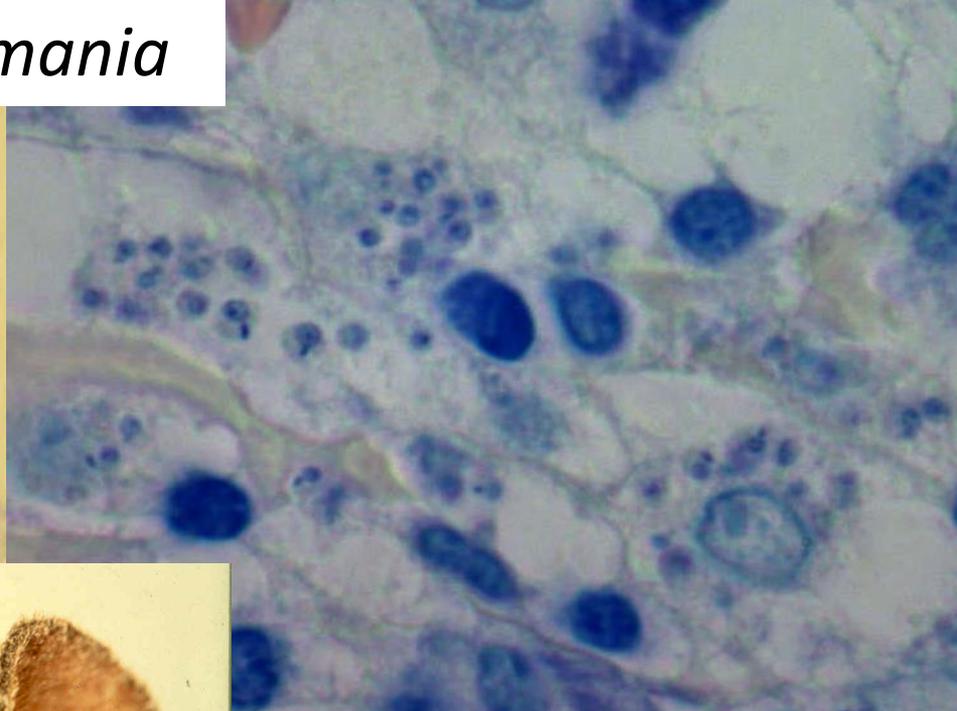
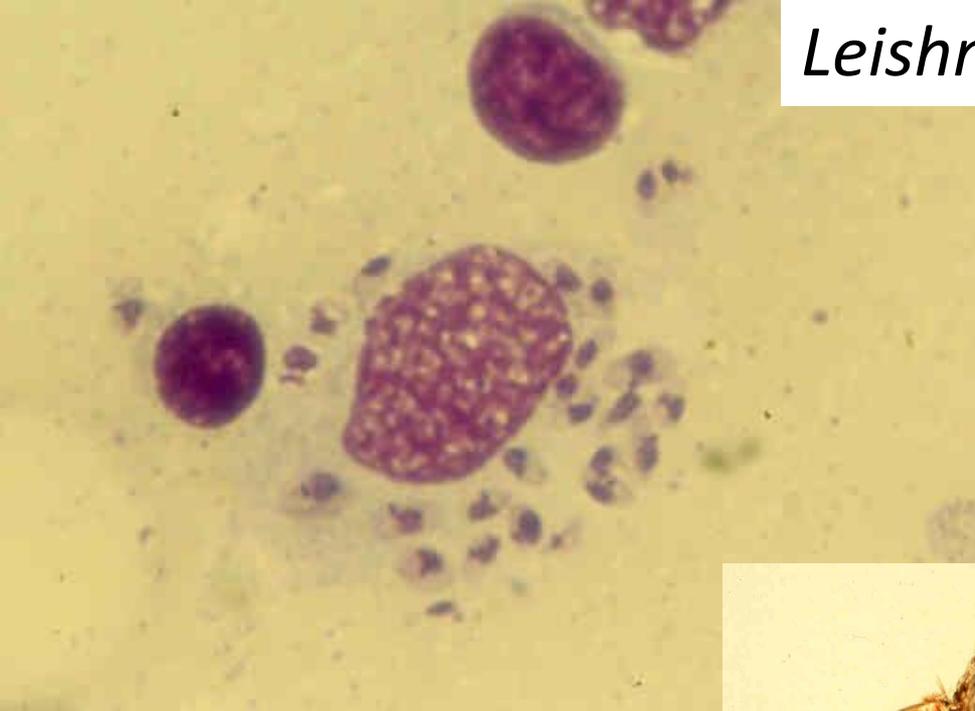
Pathogenic (or potentially pathogenic) phleboviruses for humans in the Mediterranean region.

Family	Genus	Species or tentative species (ts)	Virus
Bunyaviridae	Phlebovirus	Sandfly fever Naples	Sandfly fever Naples virus (SFNV)
			Toscana virus (TOSV)
			Massilia virus (MASV)
			Tehran virus (TEHV)
			Granada virus (GRV)
			Punique virus (PUNV)
			Fermo virus
			Saddagui virus (SADV) [md/ni]
			Arrabida virus
			Zerdali virus (ZERV)
		Salehabad	Salehabad virus (SALV)
			Arbia virus (ARBV)
			Adria virus (ADRV) [md/ni]
			Alcube virus
			Edirne virus [md/ni]
			Adana virus (ADAV)
			Medjerda Valley virus (MVV)
		Sandfly fever Sicilian (ts)	Sandfly fever Sicilian virus (SFSV)
			Cyprus virus (SFCV)
			Turkey virus (SFTV)
			Utique virus [md/ni]
		Corfou (ts)	Corfou virus (CFUV)
			Toros virus (TORV)
			Sicilian-like virus
			Girne 1 virus [md/ni]
			Girne 2 virus [md/ni]
			Olbia virus [md/ni]
			Provincia virus [md/ni]
		Karimabad (ts)	Karimabad virus (KARV)

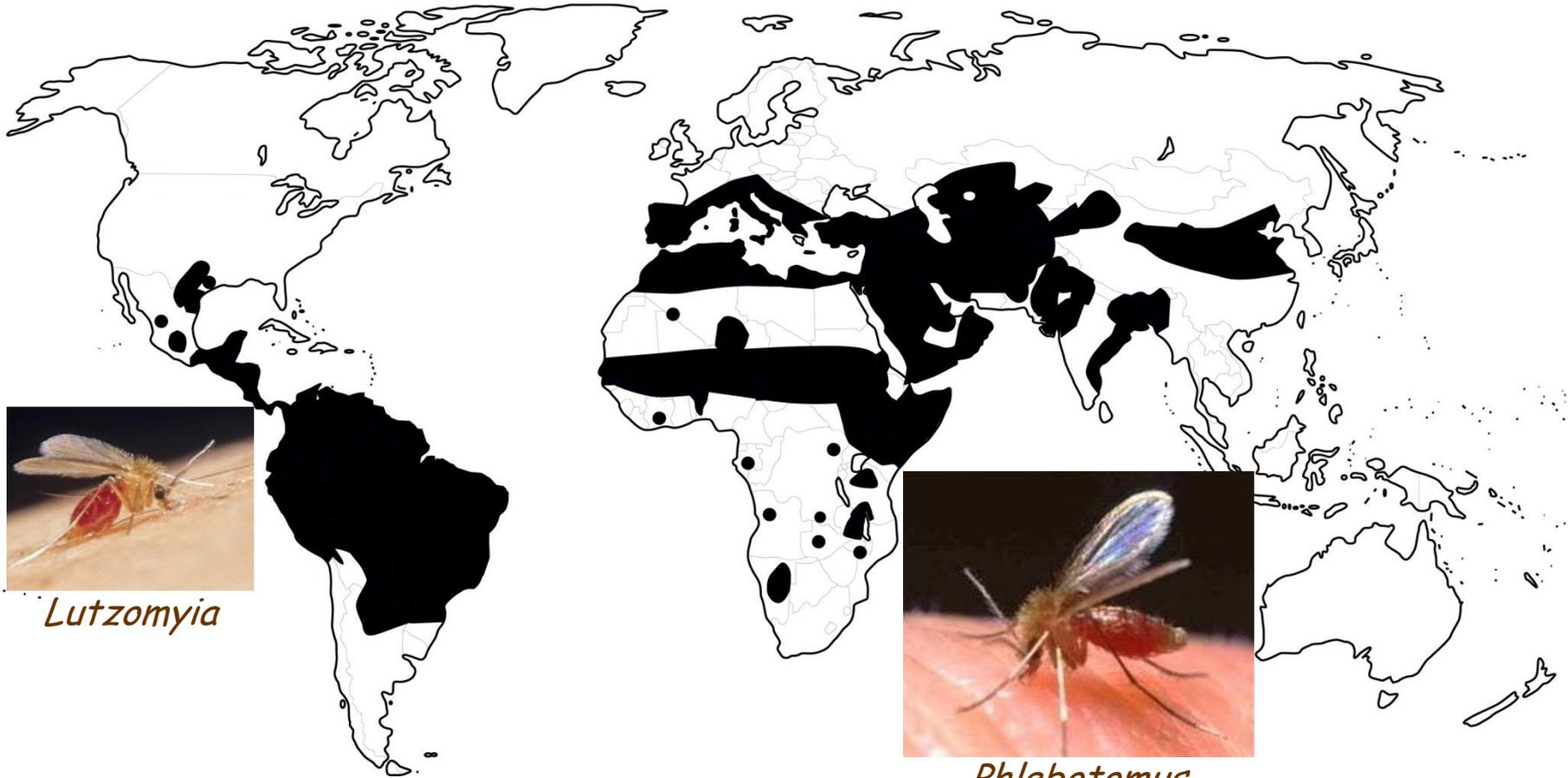


In Italia

Leishmania



DISTRIBUZIONE GLOBALE DELLE LEISHMANIOSI UMANE

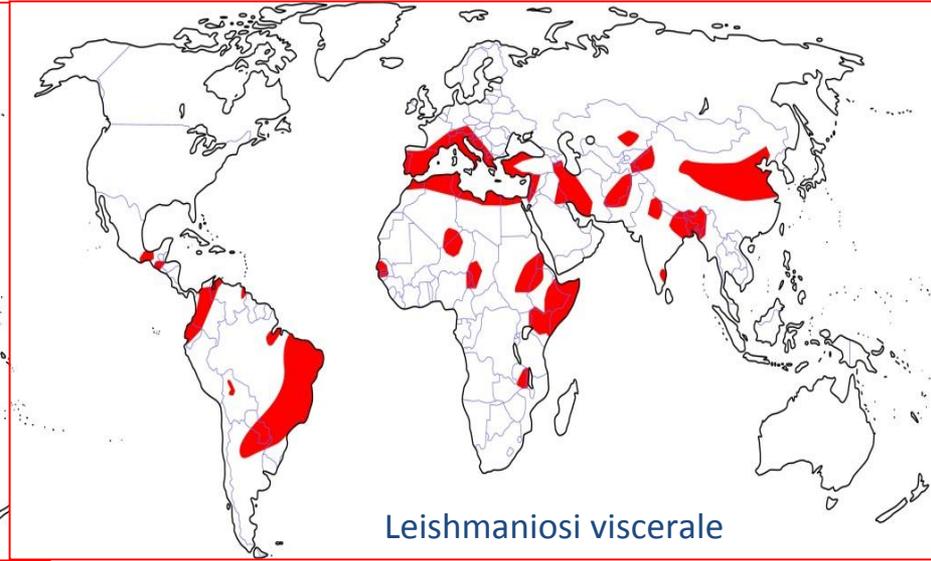
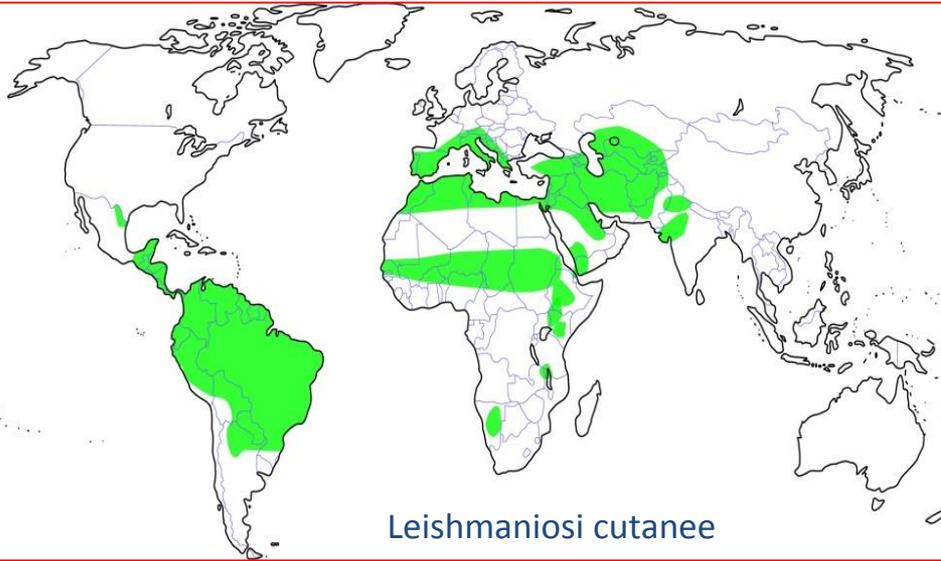


Lutzomyia



Phlebotomus

Distribuzione delle due forme cliniche principali di leishmaniosi



700.000 - 1.200.000 casi l'anno

200.000 - 400.000 casi l'anno



Entrambe le forme comprendono entità zoonotiche e antroponotiche

SPECIE DI FLEBOTOMO ENDEMICHE IN ITALIA E RUOLO VETTORE

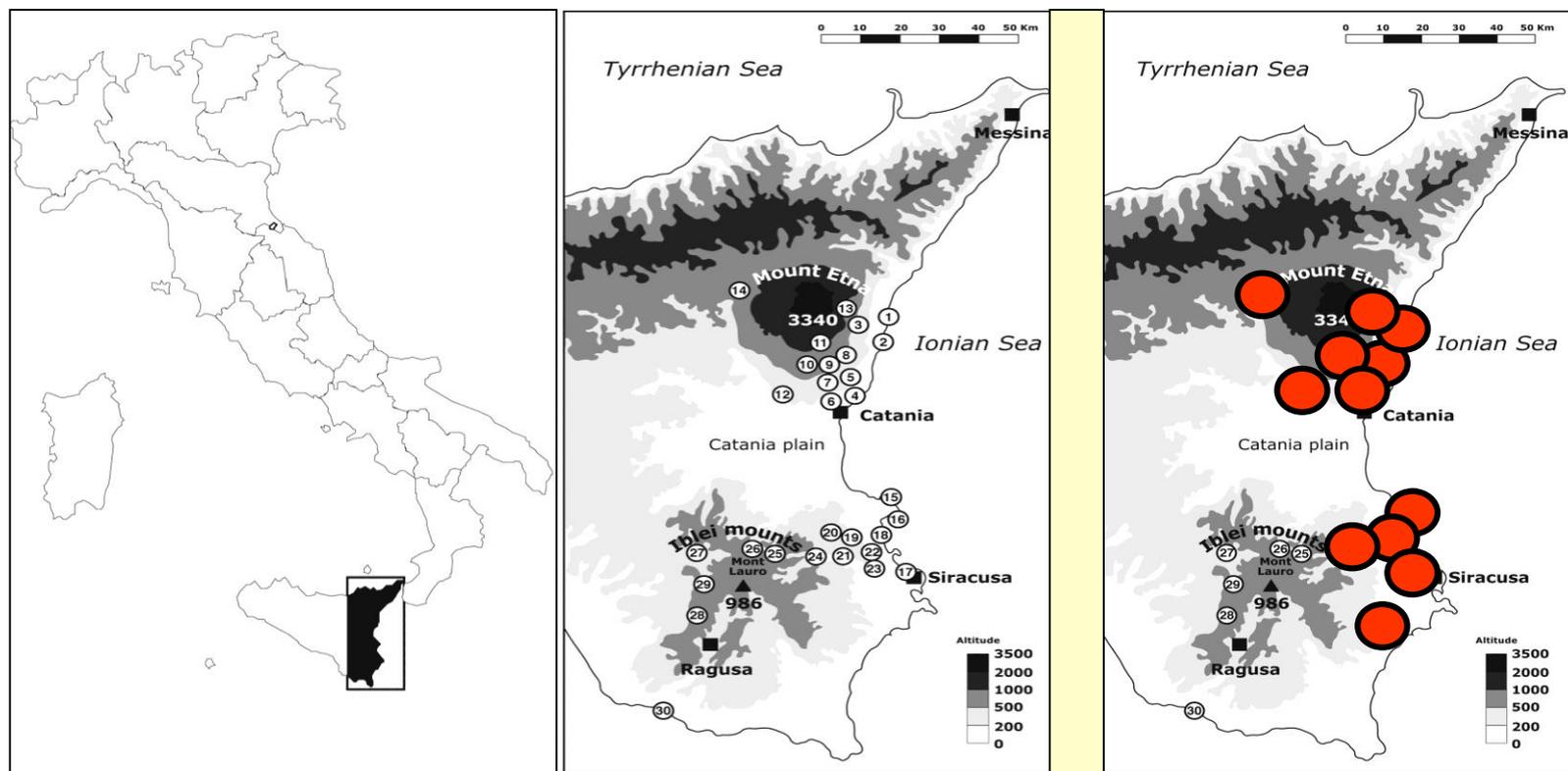
Su oltre 800 specie di flebotomo descritte, circa 100 sono vettori – provati o sospetti – di leishmaniosi. L'Italia è endemica per 8 specie di flebotomi

Sottogenere	Specie	<i>Leishmania</i>	<i>Phlebovirus</i>
<i>Larroussius</i>	<i>P. perniciosus</i>	<i>L. infantum</i> confermato in Italia	TOSV, Arbia
	<i>P. perfiliewi</i>	<i>L. infantum</i> confermato in Italia	TOSV, Arbia, Fermo
	<i>P. neglectus</i>	<i>L. infantum</i> confermato in Grecia e Albania	
	<i>P. ariasi</i>	<i>L. infantum</i> confermato in Iberia e Francia	
<i>Phlebotomus</i>	<i>P. papatasi</i>	-	SFSV, SFNV
<i>Paraphlebotomus</i>	<i>P. sergenti</i>	???	
<i>Transphlebotomus</i>	<i>P. mascittii</i>	-	
<i>Sergentomyia</i>	<i>S. minuta</i>	<i>L. tarentolae*</i> confermato in Italia	

*parassita dei gecki

Phlebotomus sergenti

La provincia di Catania, assieme a Siracusa e Messina, rappresenta il solo territorio italiano endemico per la specie *Phlebotomus sergenti*



Da: Adler & Theodor 1931 Proc R Soc London; D'Urso et al 2004 Parasite; Lisi et al 2014 Parasit Vectors

Phlebotomus sergenti è il principale vettore di *Leishmania tropica* in Paesi del nord Africa, Medio Oriente e Asia Centrale (Afghanistan, Algeria, Arabia Saudita, Etiopia, Iran, Israele, Marocco, Siria, Tunisia, Turchia e Uzbekistan). Il parassita è agente di una leishmaniosi cutanea antroponotica (trasmissione uomo-uomo) in area urbana



Un rischio per l'introduzione di *L. tropica* in Sicilia?

Sbarchi in Sicilia dal 2011 al 2014

	2011	2012	2013	2014
Migranti sbarcati in Italia	62.692	13.267	42.925	170.100
dei quali in SICILIA	57.181 (91%)	8.488 (64%)	37.886 (88%)	120.239 (71%)
Principali paesi di provenienza dichiarata	Tunisia Afghanistan Pakistan Egypt	Tunisia Somalia Afghanistan Eritrea Pakistan Egypt Syria	Syria Eritrea Somalia Egypt Pakistan Tunisia	Eritrea Syria Somalia Pakistan Egypt Tunisia

Source: <http://www.ismu.org> (data from the Italian Ministry of Interior)

RISULTATI ALLA DISSEZIONE DI FLEBOTOMI IN SITI POSITIVI PER *P. SERGENTI* E TIPIZZAZIONE DEGLI AGENTI DI LEISHMANIOSI CUTANEA UMANA

- Nessuno dei 143 *P. sergenti* dissezionati risultava positivo
- In un sito dominato da *P. perniciosus*, 3/118 femmine di questa specie (2.5%) mostravano infezioni mature da promastigoti, tipizzati come *L. infantum*
- Sono stati esaminati 27 casi di leishmaniosi cutanea occorsi nella popolazione residente nell'area di Catania e Siracusa nel periodo 2011-2013. Per 14 di questi è stato possibile tipizzare il parassita, risultato *L. infantum*



STORIA DI UNA COLONIZZAZIONE RECENTE: LA DIFFUSIONE DEI VETTORI DI *L. INFANTUM* NEL NORD ITALIA

Maroli et al 1995 Parassitologia

Ferroglio et al 2000 SOIPA

Ferroglio et al 2002 SOIPA

Maroli et al 2002 Parassitologia

Capelli et al 2003 Proc WAAP

Natale et al 2004 SOIPA

Mortarino et al 2004 SOIPA

Maroli et al 2006 SOIPA

Cassini et al 2007 Progr Vet

Mortarino et al 2008 SOIPA

Bongiorno et al 2010 SOIPA



Tropical Medicine and International Health

doi:10.1111/j.1365-3156.2007.01998.x

VOLUME 13 NO 2 PP 256-264 FEBRUARY 2008

The northward spread of leishmaniasis in Italy: evidence from retrospective and ongoing studies on the canine reservoir and phlebotomine vectors

Michele Maroli¹, Luca Rossi², Raffaella Baldelli³, Gioia Capelli⁴, Ezio Ferroglio², Claudio Genchi⁵, Marina Gramiccia¹, Michele Mortarino⁵, Mario Pietrobelli⁶ and Luigi Gradoni¹

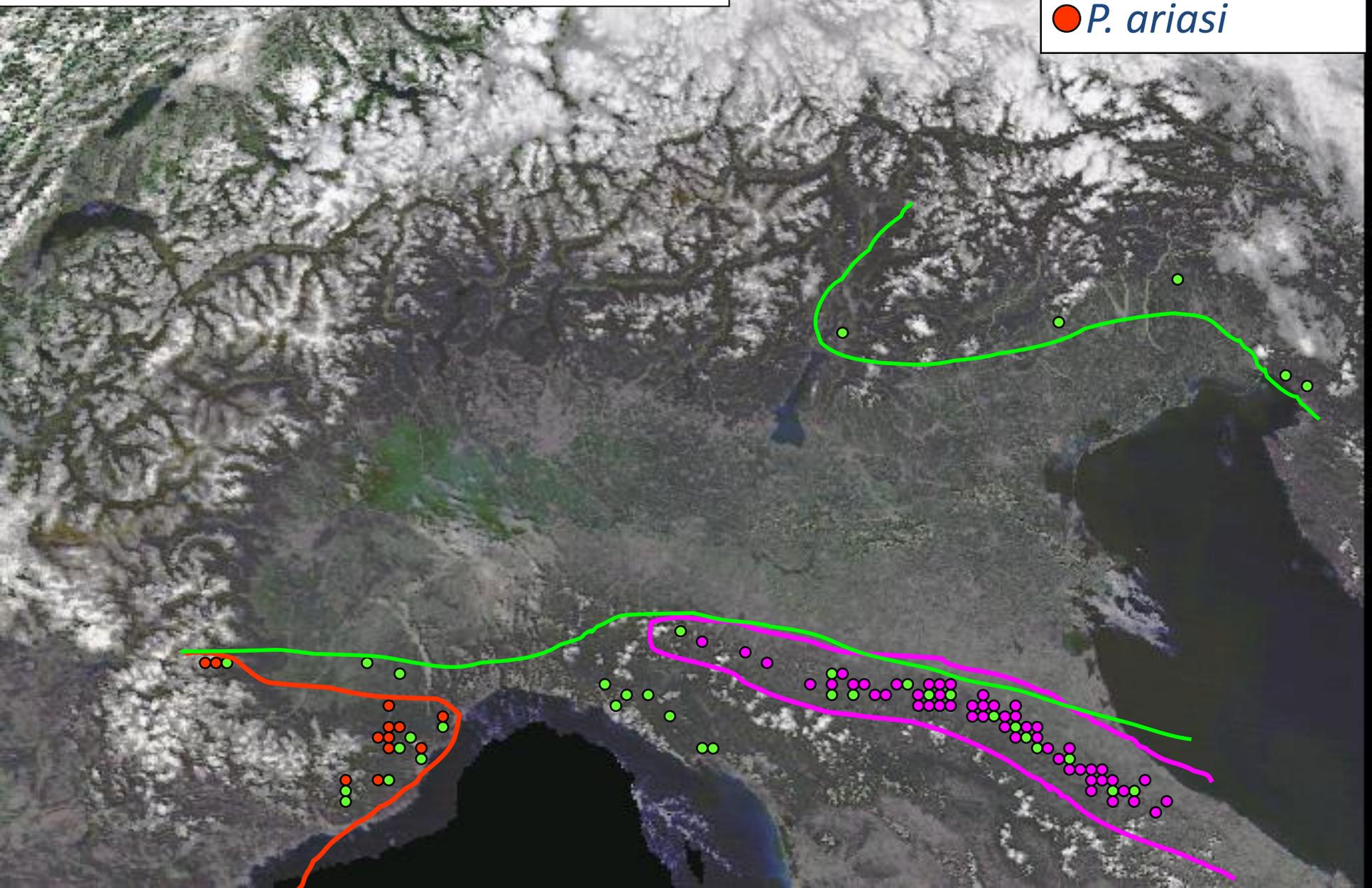
Geospatial Health 4(1), 2009, pp. 115-127

Risk assessment for canine leishmaniasis spreading in the north of Italy

Giulia Morosetti¹, Gioia Bongiorno², Bernadett Beran³, Aldo Scalone², Judith Moser¹, Marina Gramiccia², Luigi Gradoni², Michele Maroli²

Monitoraggio sistematico dei flebotomi condotto negli anni dal 1965 al 1974
(Biocca et al, 1977)

- *P. perniciosus*
- *P. perfiliewi*
- *P. ariasi*



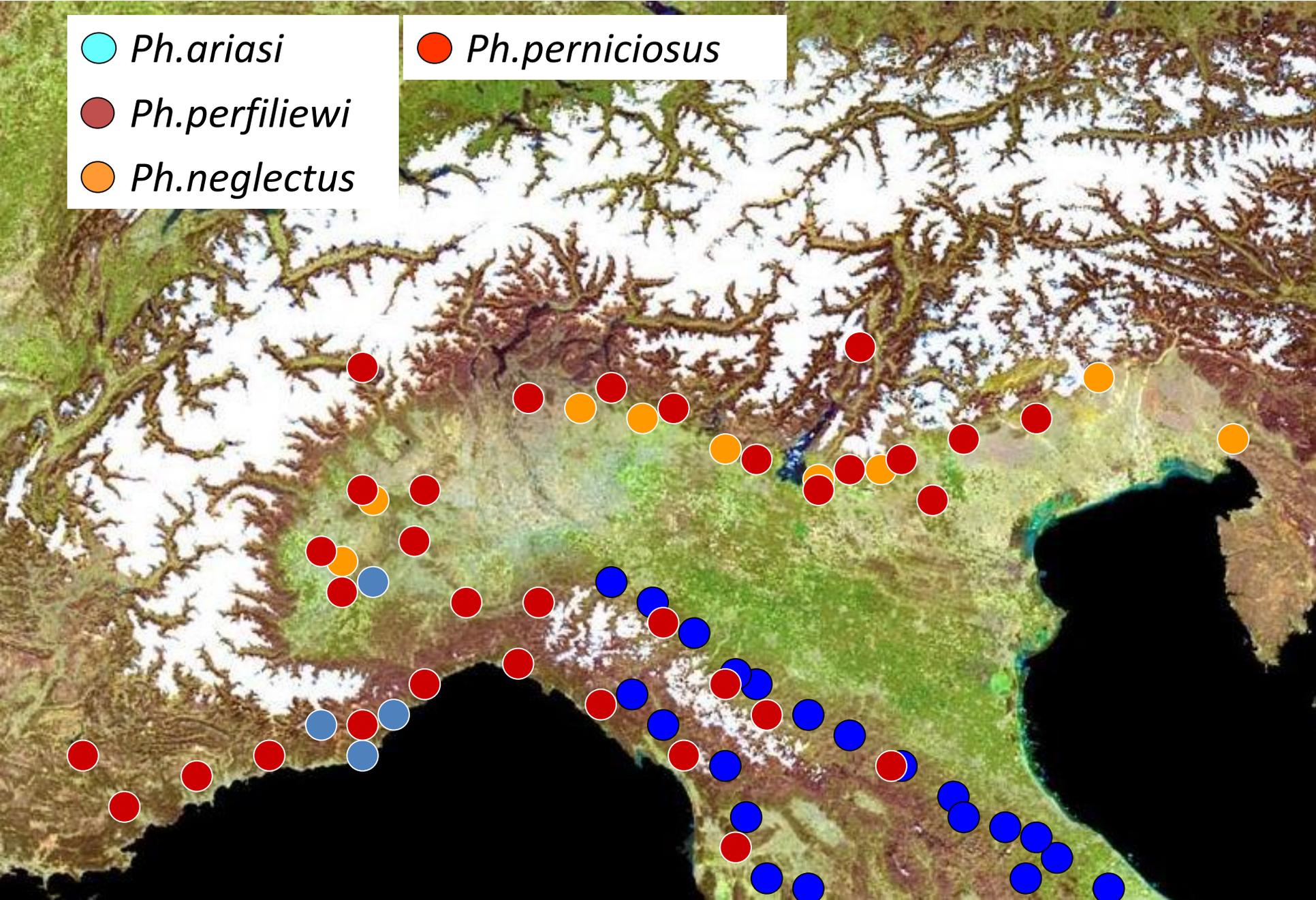
Limiti dei territori endemici per leishmaniosi in Italia fino alla fine degli anni 1980



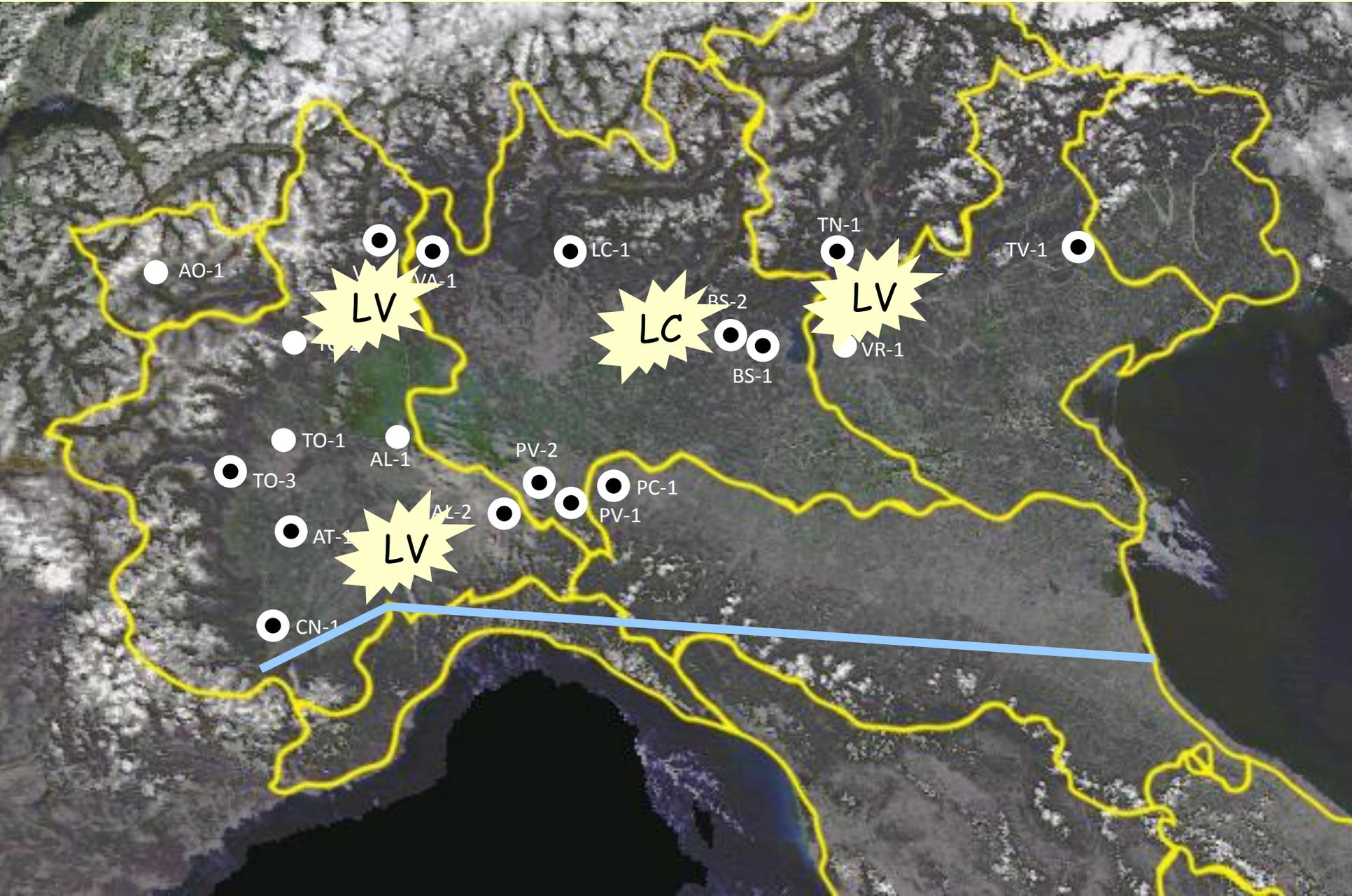
Flebotomi vettori di *L. infantum* in Italia continentale nel 2009

● *Ph. ariasi*
● *Ph. perfiliewi*
● *Ph. neglectus*

● *Ph. perniciosus*

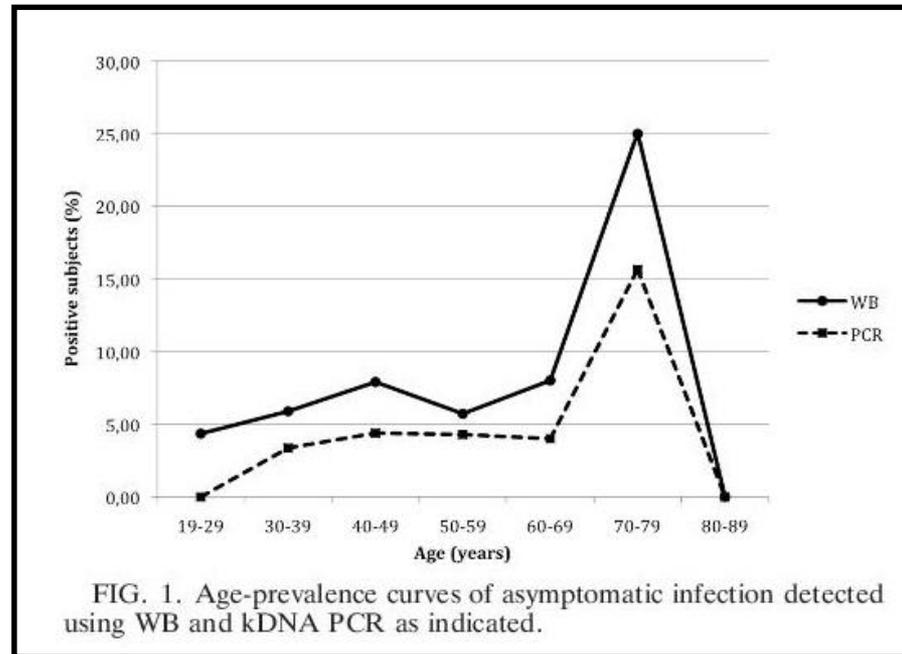


Conseguenze nell'uomo - Focolai con casi autoctoni di leishmaniosi viscerale e cutanea diagnosticati nel periodo 1990-2005 [Fonte: ISS]



Asymptomatic *Leishmania infantum* Infection in an Area of Northwestern Italy (Piedmont Region) Where Such Infections Are Traditionally Nonendemic[∇]

Alberto Biglino,^{1*} Cesare Bolla,¹ Erika Concialdi,¹ Anna Trisciuglio,²
Angelo Romano,² and Ezio Ferroglio²



LE ZANZARE VETTORI DI AGENTI PATOGENI

- Le zanzare oltre a rappresentare una fonte di “fastidio” possono essere vettori biologici di agenti patogeni (arbovirus, protozoi ed elminti).
- *Aedes albopictus* è in grado di trasmettere circa **22 arbovirus**, alcuni dei quali già circolanti nel bacino del Mediterraneo e in Europa
- *Culex pipiens* è considerata il vettore principale del virus *West Nile* in Europa

Zanzare introdotte



Aedes albopictus

Chikungunya

Dengue

Zika

Yellow Fever

Rift Valley

West Nile

Zanzare autoctone



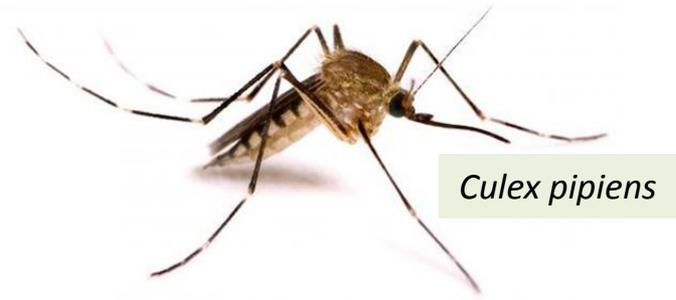
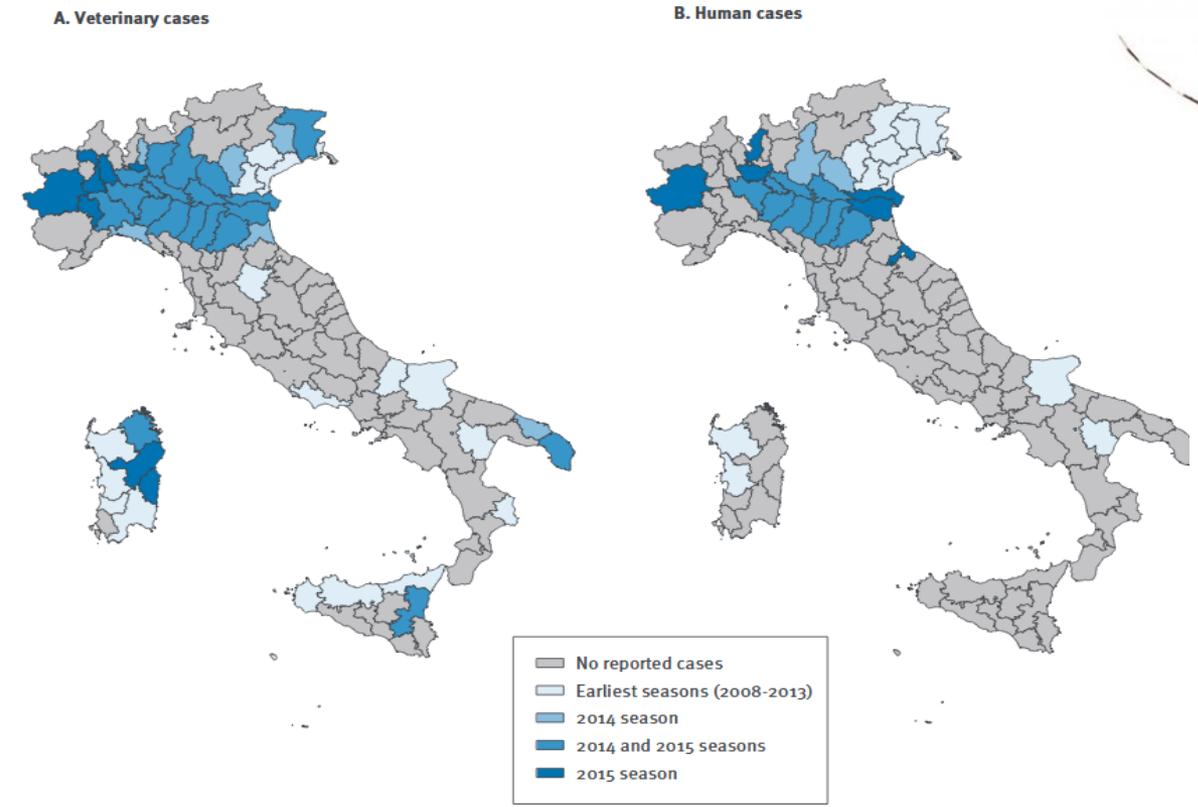
Culex pipiens

West Nile virus transmission: results from the integrated surveillance system in Italy, 2008 to 2015

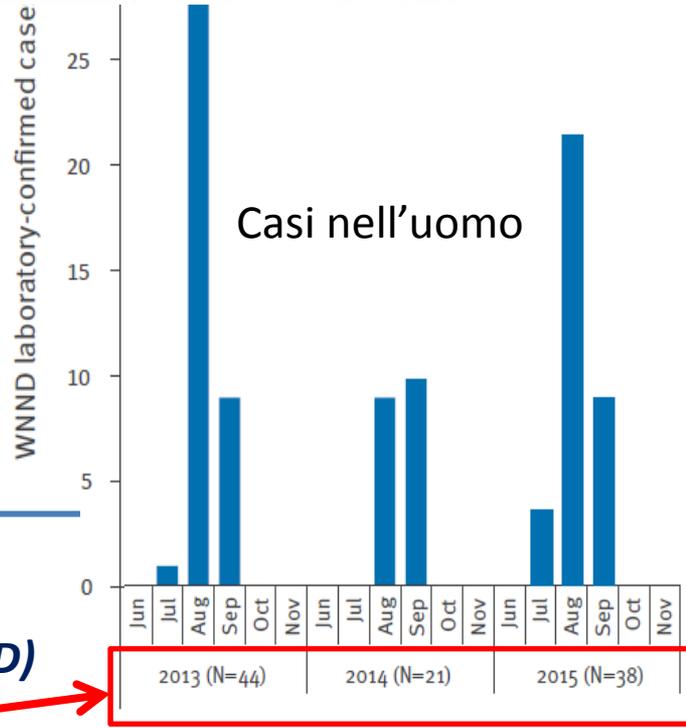


Settembre 2016
Rizzo et al.

FIGURE 1
Geographical distribution of West Nile neuroinvasive disease in horses (panel A) and humans (panel B), Italy 2008–2015



Culex pipiens



Dal 2008 al 2013 sono stati riportati in Italia un totale di 173 casi umani di West Nile Neuroinvasive Disease (WNND) 70 tra il 2008 e il 2012, 103 tra il 2013 e il 2015



**Dal 1990 *Aedes albopictus* in Italia:
la principale via di ingresso e di dispersione della
specie in Italia è stata la movimentazione di
copertoni usati importati dagli USA**



***Dai focolai larvali
di foresta....***



***...alle piccole raccolte
d'acqua messe a
disposizione
dall'uomo.***

Focolai urbani



I vivai



I cimiteri

I tombini di raccolta delle acque reflue sono spesso il principale sito di sviluppo larvale presente su sul suolo pubblico. Alimentati da acque di origine varia, possono garantire alle zanzare (generi Culex, Culiseta e Aedes) la possibilità di proliferare anche in assenza di pioggia.



TRASPORTO PASSIVO DI ZANZARE ALIENE SIMILI ALLA ZANZARA TIGRE

Depongono le uova in contenitori con acqua
(naturali e/o artificiali)

Producono uova resistenti all'essiccamento, quindi
in grado di sopportare anche lunghi viaggi

Hanno abitudini generaliste nella scelta dell'ospite

Sono adattate al clima temperato e presentano
diapausa invernale o stagionale



DIFFUSIONE DELLE ZANZARE ALIENE INVASIVE IN EUROPA



Ae. albopictus



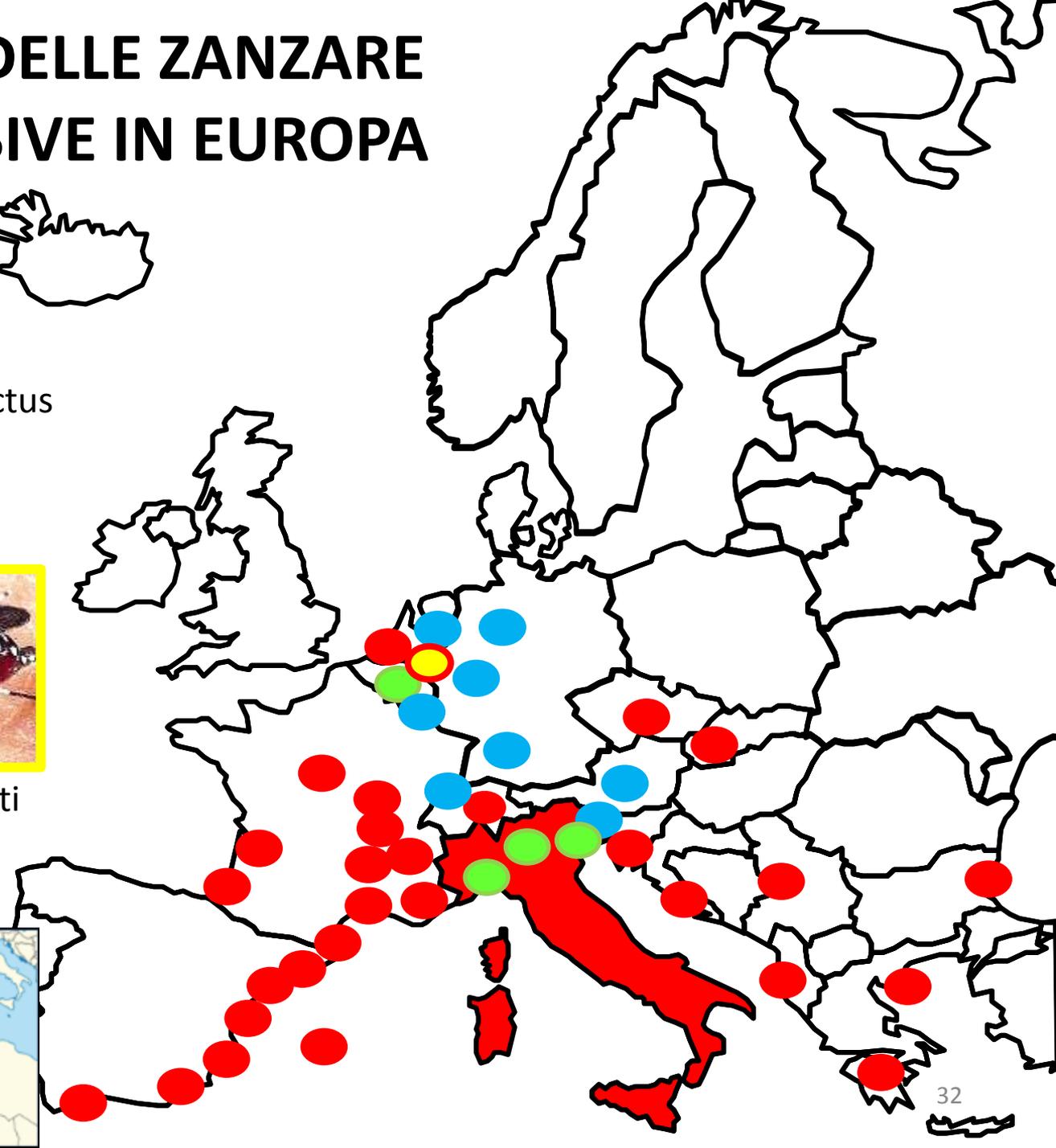
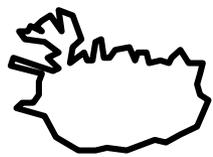
Ae. japonicus



Ae. aegypti



Ae. koreicus



RECENTI APPARIZIONI DI *Aedes Aegypti* IN EUROPA

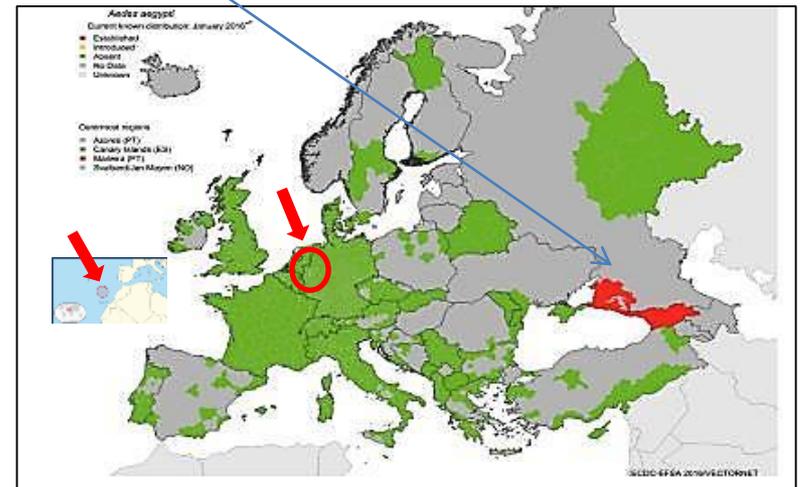
Madeira, 2004 Regione Autonoma del Portogallo (Margarita et al., 2006); epidemia di dengue nel 2012 (stanziale)

Olanda, 2010 intorno a copertoni usati in associazione con adulti e larve di *Ae. albopictus* (Scholte et al., 2010);

Russia, 2016 a Sochi, in associazione a *Ae. albopictus* e *Ae. koreicus* (Ganushkina et al., 2016); (stanziale)

Georgia, Turchia, 2016 (VectorNet, 2016);

Spagna, Baleari, 2017 (ECDC, 2017)



Diffusione delle zanzare aliene invasive in Italia



Ae. koreicus (2011)



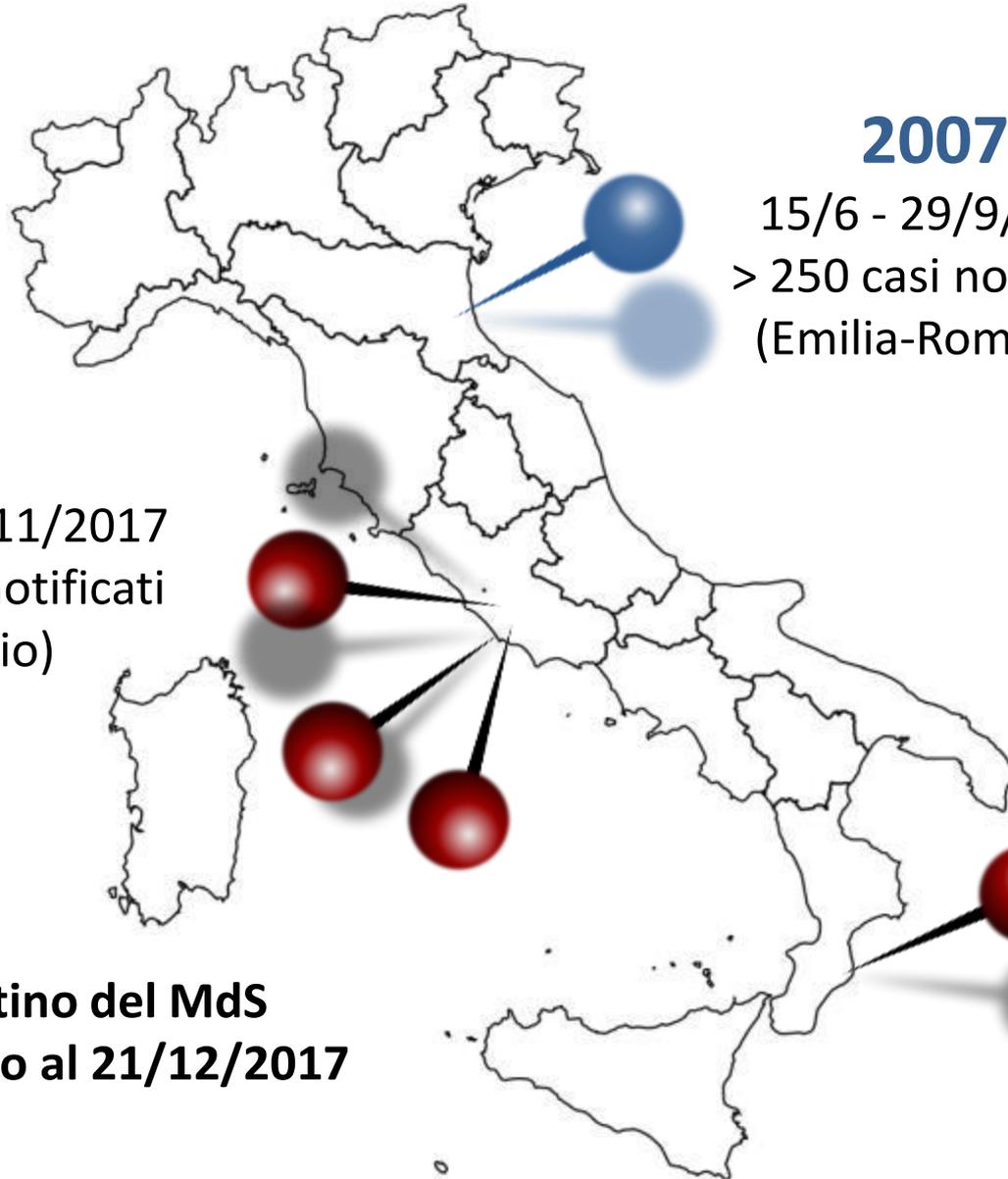
Ae. japonicus (2015)



Ae. albopictus (1990)



Chikungunya



2007

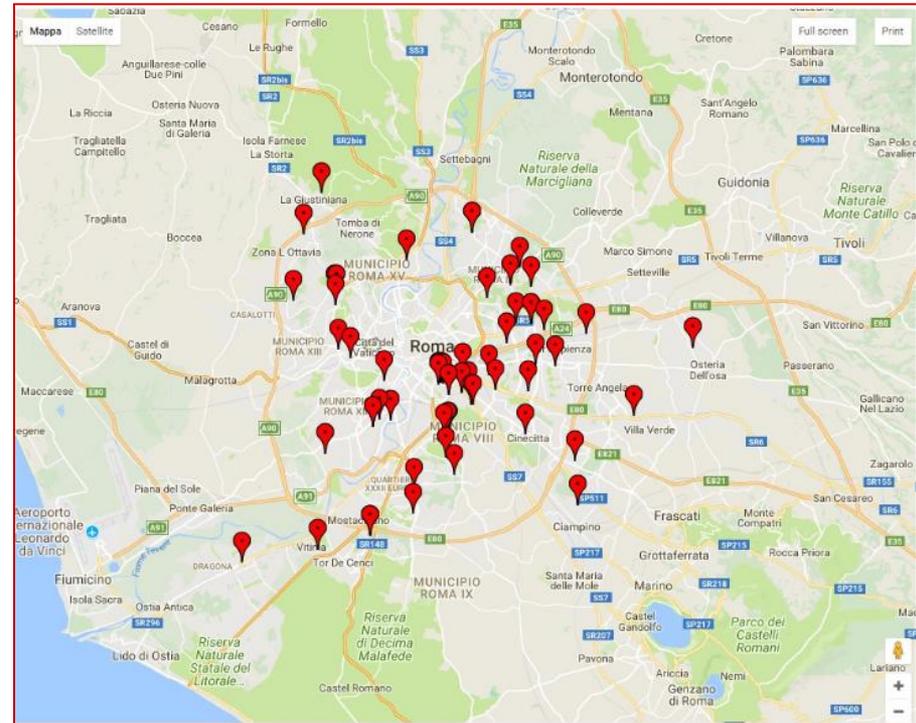
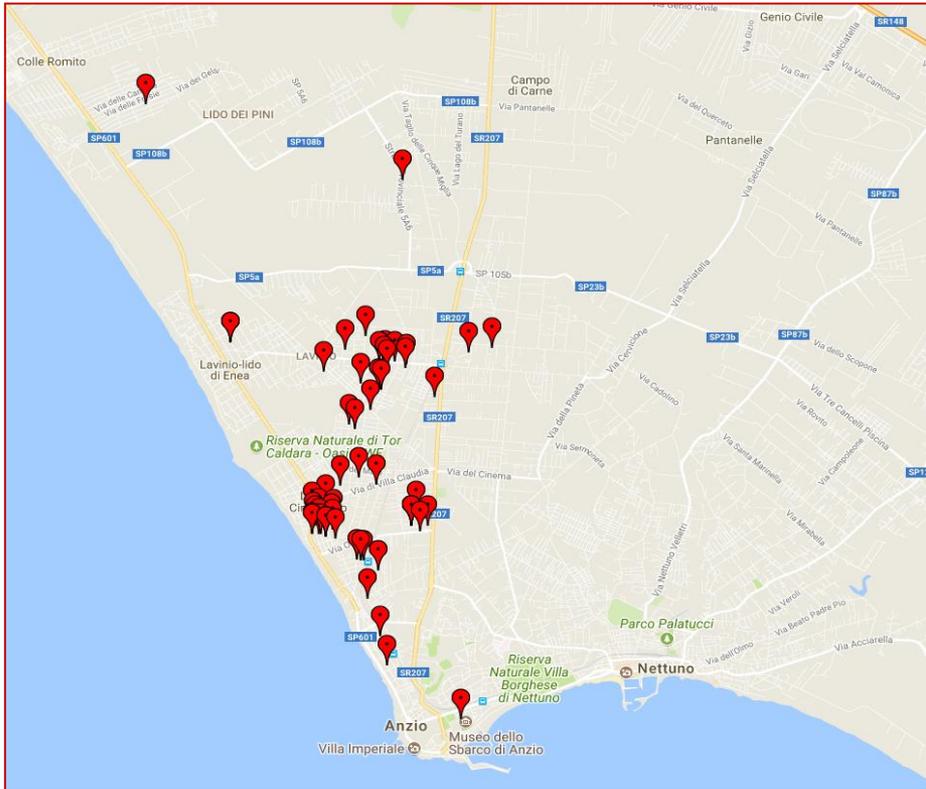
15/6 - 29/9/2007
> 250 casi notificati
(Emilia-Romagna)

26/6 - 5/11/2017
384 casi notificati
(Lazio)

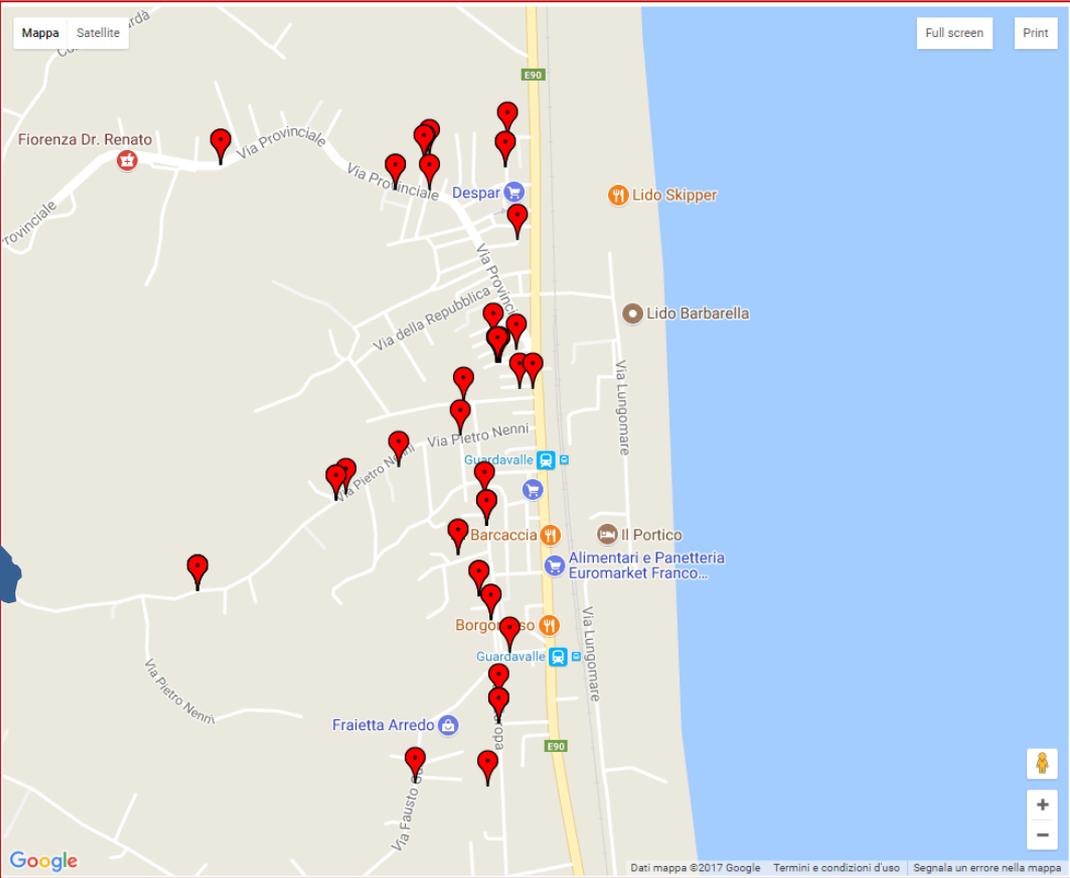
2/8 - 3/11/2017
97 casi notificati
(Guardavalle marina)

**Bollettino del Mds
aggiornato al 21/12/2017**

Chikungunya outbreaks: Anzio and Roma



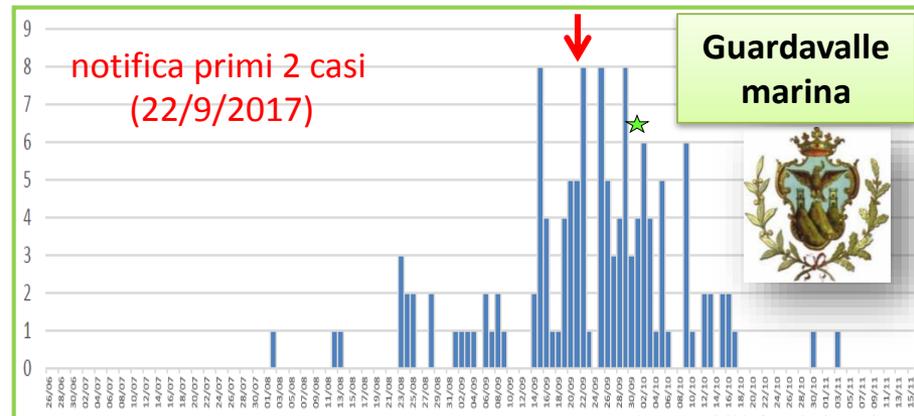
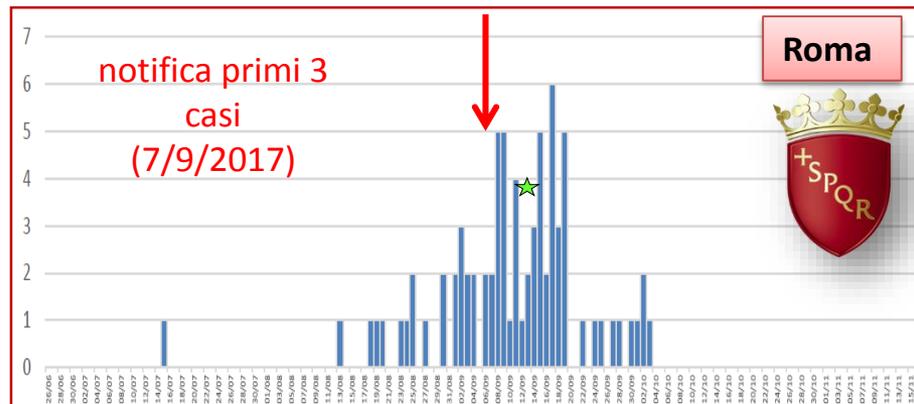
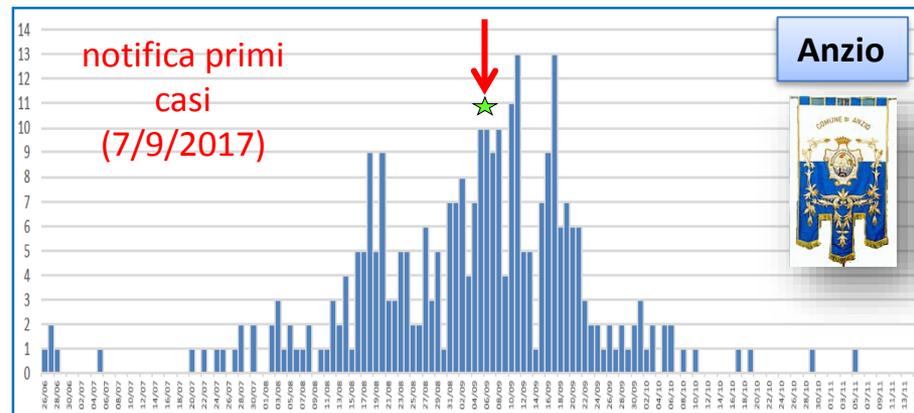
Outbreak secondario a Guardavalle, Calabria



Curva epidemica (casi probabili/confermati)

CRITICITA'

- Ritardo nell'identificazione dell'epidemia
- Scarsa comunicazione tra Enti preposti
- Vaste aree colpite
- Impossibilità di accedere nelle proprietà private
- Assenza di sistema di sorveglianza entomologica



★ primo trattamento adulticida



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio 5 Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale

OGGETTO: Piano Nazionale di sorveglianza e risposta alle arbovirosi trasmesse da zanzare (*Aedes* sp.) con particolare riferimento ai virus Chikungunya, Dengue e Zika – 2017.

OGGETTO: Piano Nazionale integrato di sorveglianza e risposta ai virus West Nile e Usutu – 2017.

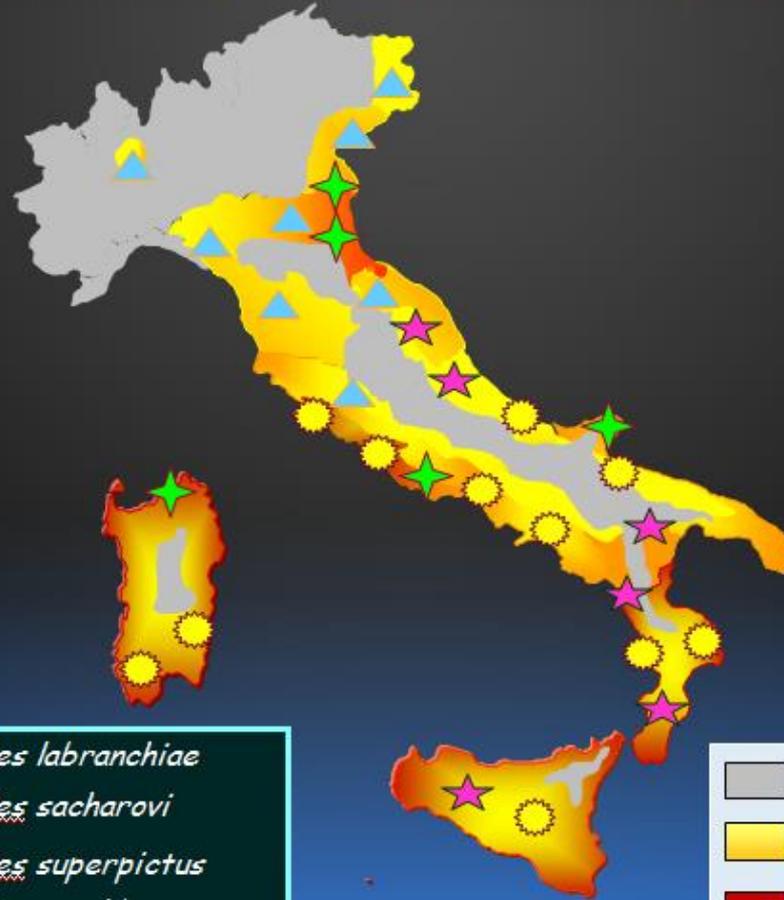
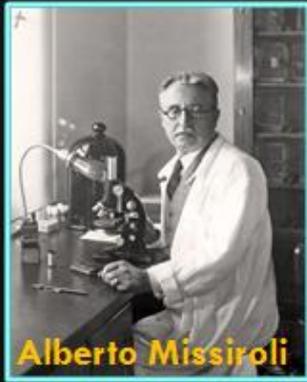
OGGETTO: Prevenzione e controllo della malaria in Italia

OGGETTO: Piano Nazionale di sorveglianza e risposta all'encefalite virale da zecche e altre arbovirosi e hantavirus non sottoposti a specifici piani di sorveglianza e risposta – 2017.

ANOPHELES E MALARIA

La malaria: ieri

Zone ad endemia malarica prima della Campagna Nazionale di lotta antimalarica (1947) e distribuzione dei vettori



-  *Anopheles labranchiae*
-  *Anopheles sacharovi*
-  *Anopheles superpictus*
-  *An. atroparvus*/*An. messeae*

-  Aree indenni
-  Aree ipo/mesoendemiche
-  Aree iperendemiche

ECOLOGIA DELLE ANOPHELES



- **Preferenze alimentari:** zoofile (mammofile, ornitofile)/antropofile /generaliste
- **Endofagia/esofagia:** ricerca attiva dell'ospite in case/stalle o all'esterno
- **Endofilia/esofilia:** «resting» all'interno o all'esterno delle case
- **Competenza vettoriale:** suscettibilità di una specie ad infettarsi con un patogeno e a divenire infettante
- **Range di volo:** distanza che l'adulto percorre dal focolaio larvale
- **Periodo di attività:** crepuscolare/notturna
- **Stadio di svernamento (overwintering):** adulto/larva (*An. claviger*)
- **Focolai larvali**

I focolai larvali

A. LABRANCHIAE



An. maculipennis s.l.

An. superpictus



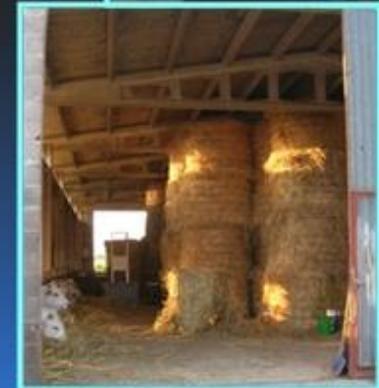
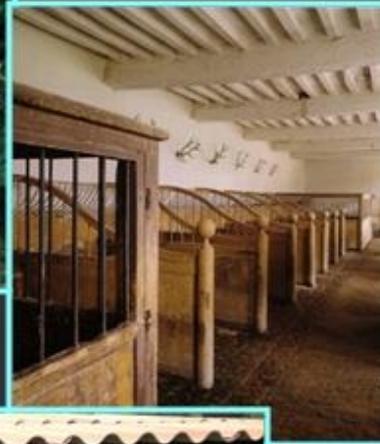
A. SACHAROVI



An. plumbeus

***In caso di indagine entomologica a seguito del verificarsi di un
sospetto caso autoctono:***

**Siti di riposo
degli adulti**



Rischio di riemergenza della malaria in Italia



➤ Tropicalizzazione di aree a clima temperato

- Espansione dell'areale
- Aumento delle densità
- Allungamento della stagione di trasmissione
- Riduzione del ciclo di sviluppo nel vettore



➤ Aumento dei viaggi intercontinentali

➤ Aumento del numero degli immigrati da paesi endemici

➤ Carenze nella gestione territoriale per limitare i focolai larvali

- nella pianificazione di specifiche pratiche agricole (es. risaie)
- nella manutenzione di canalizzazioni e opere di bonifica
- nella sorveglianza delle aree naturali

Potenziale Malariogenico (PM)

Stima il rischio di reintroduzione della malaria in una determinata area

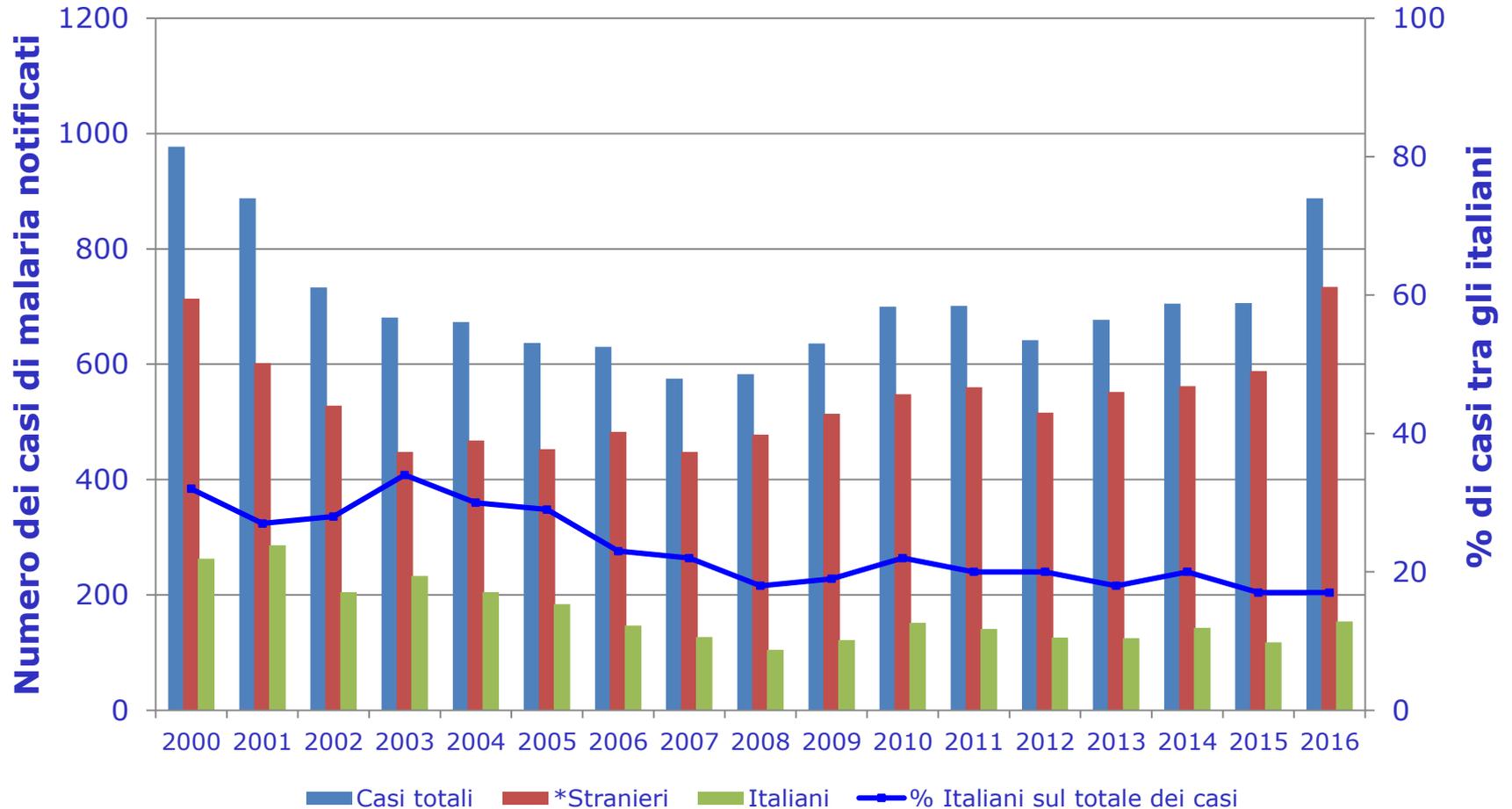
RECETTIVITA': presenza, densità e caratteristiche biologiche del vettore

INFETTIVITA' (competenza vettoriale): grado di suscettibilità delle zanzare alle diverse specie di plasmodio

VULNERABILITA': numero di portatori di gametociti durante la stagione favorevole alla trasmissione



Andamento della malaria in Italia 2000-2016



***Negli Stranieri sono inclusi sia i casi di immigranti regolarmente residenti in Italia in viaggio nei loro paesi di origine (VFRs) che i casi di migranti al primo ingresso.**



Probable autochthonous introduced malaria cases in Italy in 2009–2011 and the risk of local vector-borne transmission

Eurosurveillance 2012

R Romi (roberto.romi@iss.it)¹, D Boccolini¹, M Menegon¹, G Rezza¹

¹. Istituto Superiore di Sanità (ISS), Department of Infectious, Parasitic and Immune-Mediated Diseases (MIPI), Rome, Italy

FIGURE 2

Distribution of the potential malaria vectors and regions considered at risk of malaria reintroduction, Italy, 2005–2011

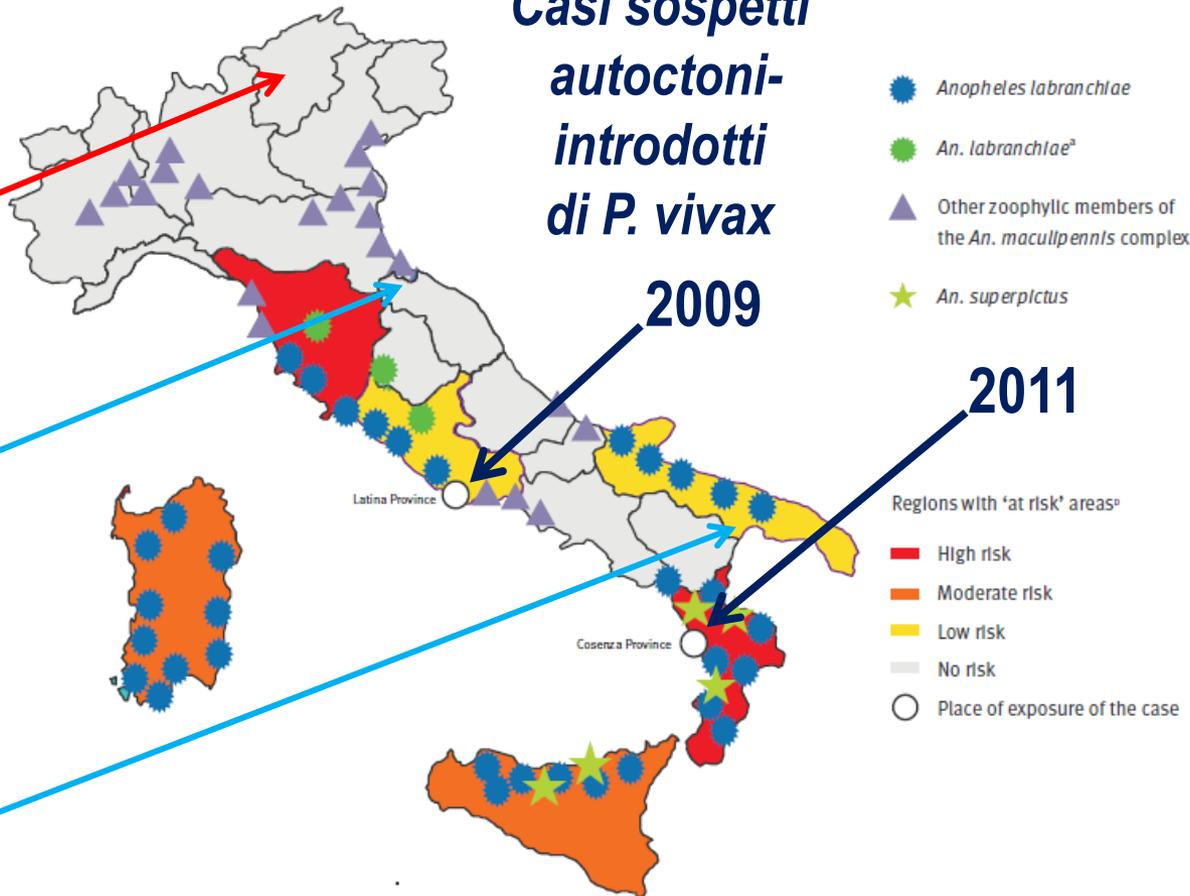
Casi sospetti autoctoni estate 2017:

Trento
P. falciparum
indotto

Pesaro
P. ovale
criptico

Ginosa (TA)
P. falciparum
(cluster, 4 casi)
criptico

Casi sospetti autoctoni-introdotti di *P. vivax*

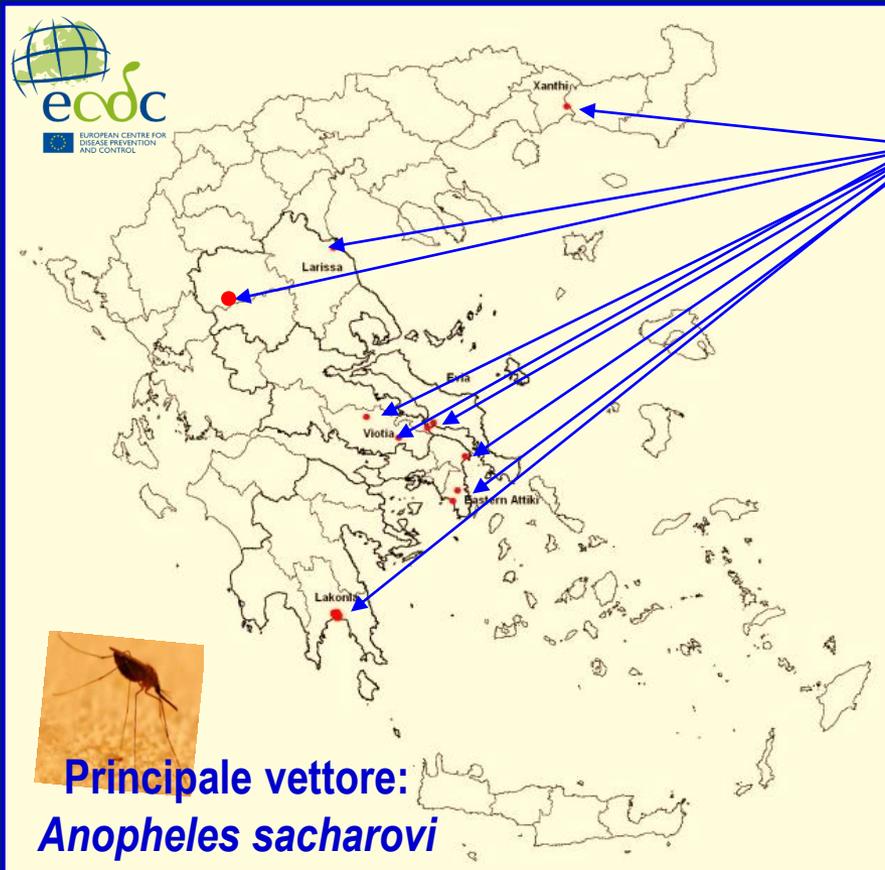


² First detected in 2010–2011 in northern-central Italy.

^a Areas with presence of foci and seasonal abundance of the potential vector and with seasonal climatic conditions favourable to malaria transmission.

Reintroduzione di *P. vivax* in Grecia

La Grecia viene dichiarata malaria-free nel 1974. Dal 2009 cominciano ad essere segnalati alcuni casi di *P. vivax* in diverse aree rurali storicamente endemiche e nel 2011, con 42 casi registrati, si parla ufficialmente di ripresa della trasmissione malarica in Grecia.



N. di casi

2009: 7

2010: 4

2011: 42

2012: 20

2013: 3

2014: 0

2015: 8

2016: 6

2017: 5

I casi di *P. vivax* registrati in Grecia mostrano che il rischio di ripresa della trasmissione malarica esiste in aree specifiche

dove

la presenza e l'abbondanza del vettore competente si combina

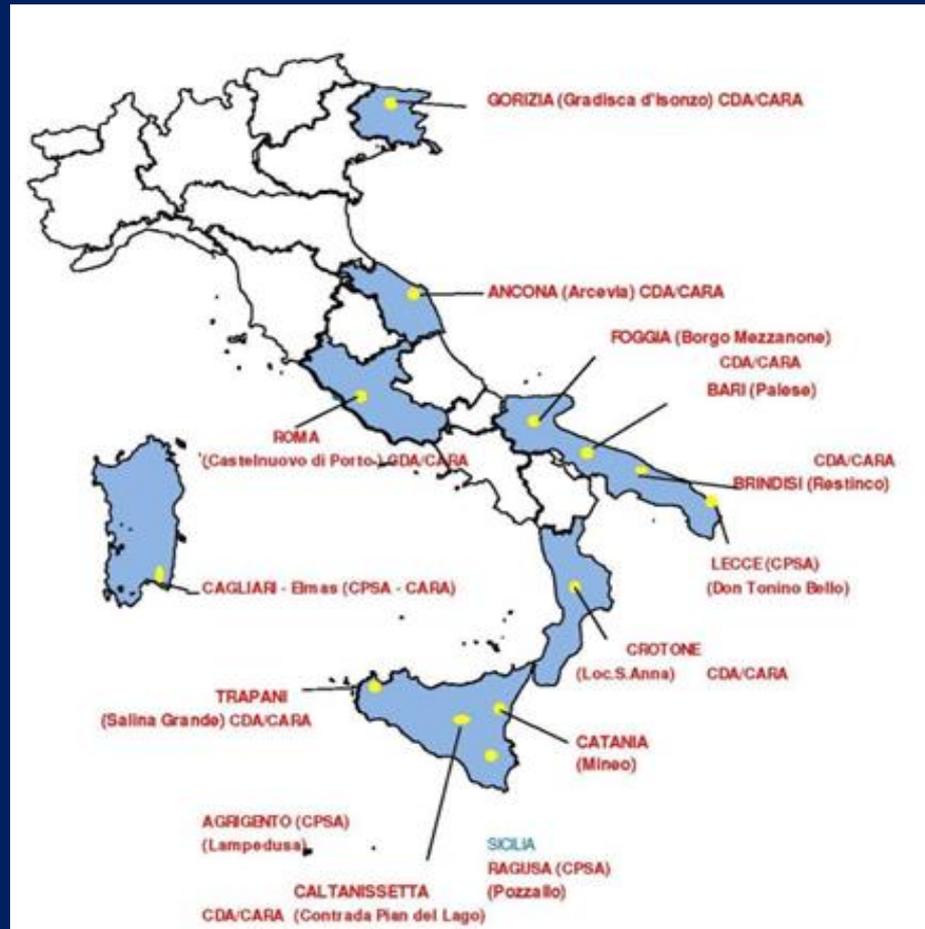
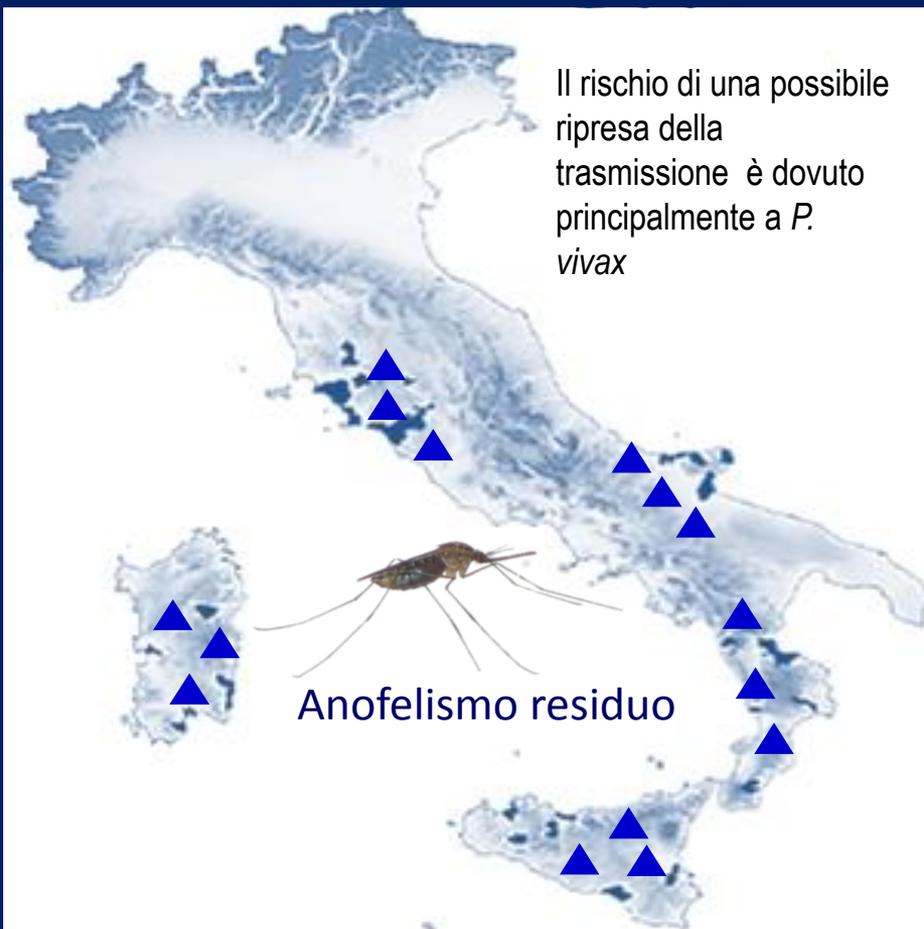
con

- serbatoi di infezione provenienti da paesi endemici (*gametocyte carriers*)
- condizione climatiche permissive

Ciò che è accaduto in Grecia può succedere anche in Italia?

Secondo dati recenti riportati in letteratura, il vettore storico della malaria in Italia, *An. labranchiae*, è ancora presente in diverse zone d'Italia, anche ad alta densità.

Distribuzione CARA, CPSA, CDA
Fonte: Ministero degli Interni



Il 50% dei gametocyte carriers di *P. vivax* sono stati osservati nelle regioni a rischio durante i mesi estivi

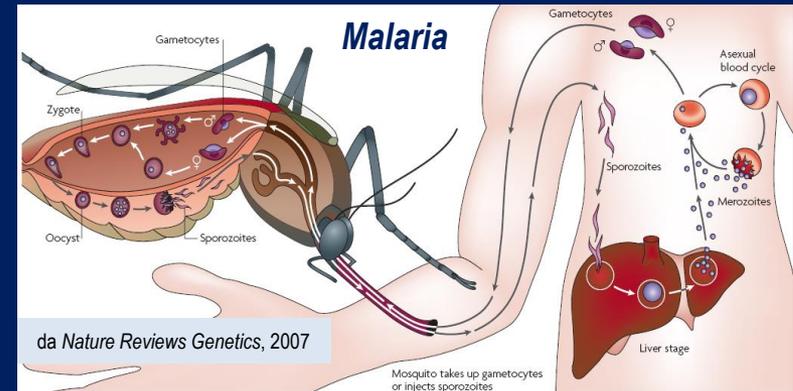
Grazie per la collaborazione a:

Luciano Toma

Marco Di Luca

Daniela Boccolini

Luigi Gradoni



Reparto di Malattie Trasmesse da Vettori
Dipartimento Malattie Infettive

The screenshot shows the homepage of the Istituto Superiore di Sanità. The header features the logo of the Istituto Superiore di Sanità (a caduceus) and the text 'Istituto Superiore di Sanità Benvenuti'. Below the header is a navigation menu with the following items: Home, Organizzazione, Dipartimenti, Centri, Servizi tecnico-scientifici, Ufficio Stampa, Amministrazione Trasparente, and Cerca. The main content area features an aerial photograph of the institute's buildings. A semi-transparent box in the bottom right corner of the photograph contains the text 'Benvenuti' and 'Benvenuti nel sito web dell'Istituto Superiore di Sanità.'



*Grazie
per
l'attenzione ...*

