

Arbovirosi

Gabriella d'Ettorre

Arbovirosi

Malattie trasmesse da vettori

Chikungunya, Dengue, Zika

Sono quelle malattie che si acquisiscono tramite la puntura di un artropode infetto chiamato «**vettore**» e pertanto il loro acronimo è **MTV**

Al momento attuale si contano oltre 100 virus classificati come arbovirus, in grado di causare malattia nell'uomo.

La maggior parte di questi appartengono a famiglie e generi tra i quali:

- Togaviridae (Alphavirus),
- Flaviridae (Flavivirus)
- Bunyaviridae (Bunyavirus e Phlebovirus).

In Italia, gli arbovirus possono essere causa di infezioni sia importate sia autoctone e possono causare malattie con presentazioni cliniche diverse.

Per questo motivo, le arbovirosi devono essere considerate nella diagnosi differenziale in caso di storia di viaggio all'estero o in presenza di nota diffusione sul territorio nazionale.

Da che cosa dipende la circolazione di una MTV?

- **Recettività:** presenza e caratteristiche biologiche del vettore
- **Infettabilità:** suscettibilità del vettore ad infettarsi
- **Vulnerabilità:** presenza di serbatoi e di ospiti suscettibili

Chikungunya

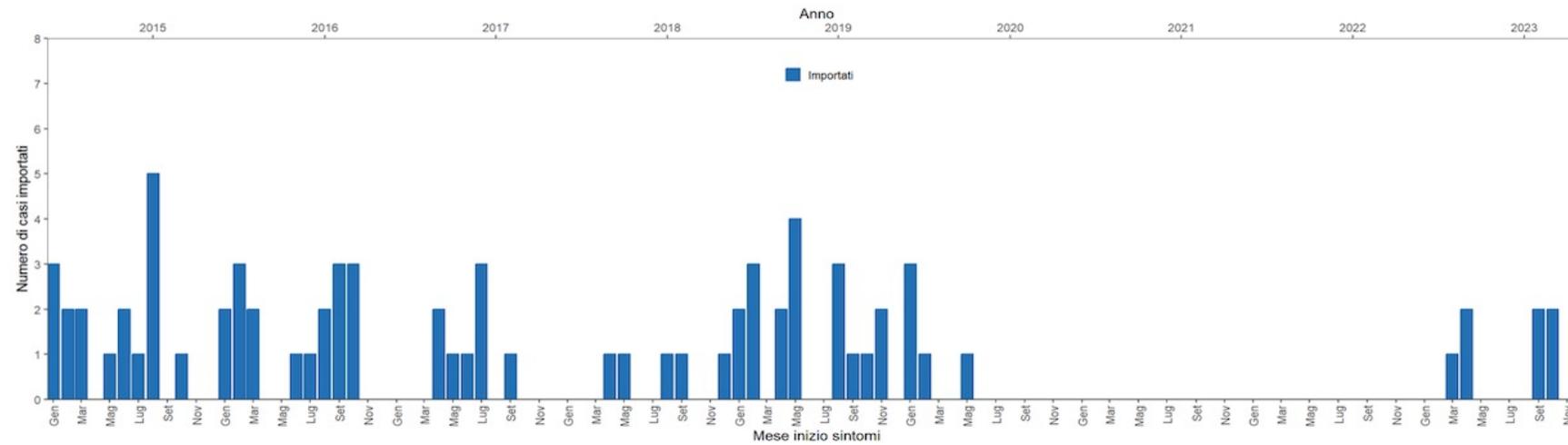
- Chikungunya è una malattia infettiva virale trasmessa all'uomo dalla zanzara *Aedes*
- In lingua swahili significa “ciò che curva” o “contorce” per l'aspetto che assume la persona infettata

Chikungunya Epidemiologia



Chikungunya Epidemiologia

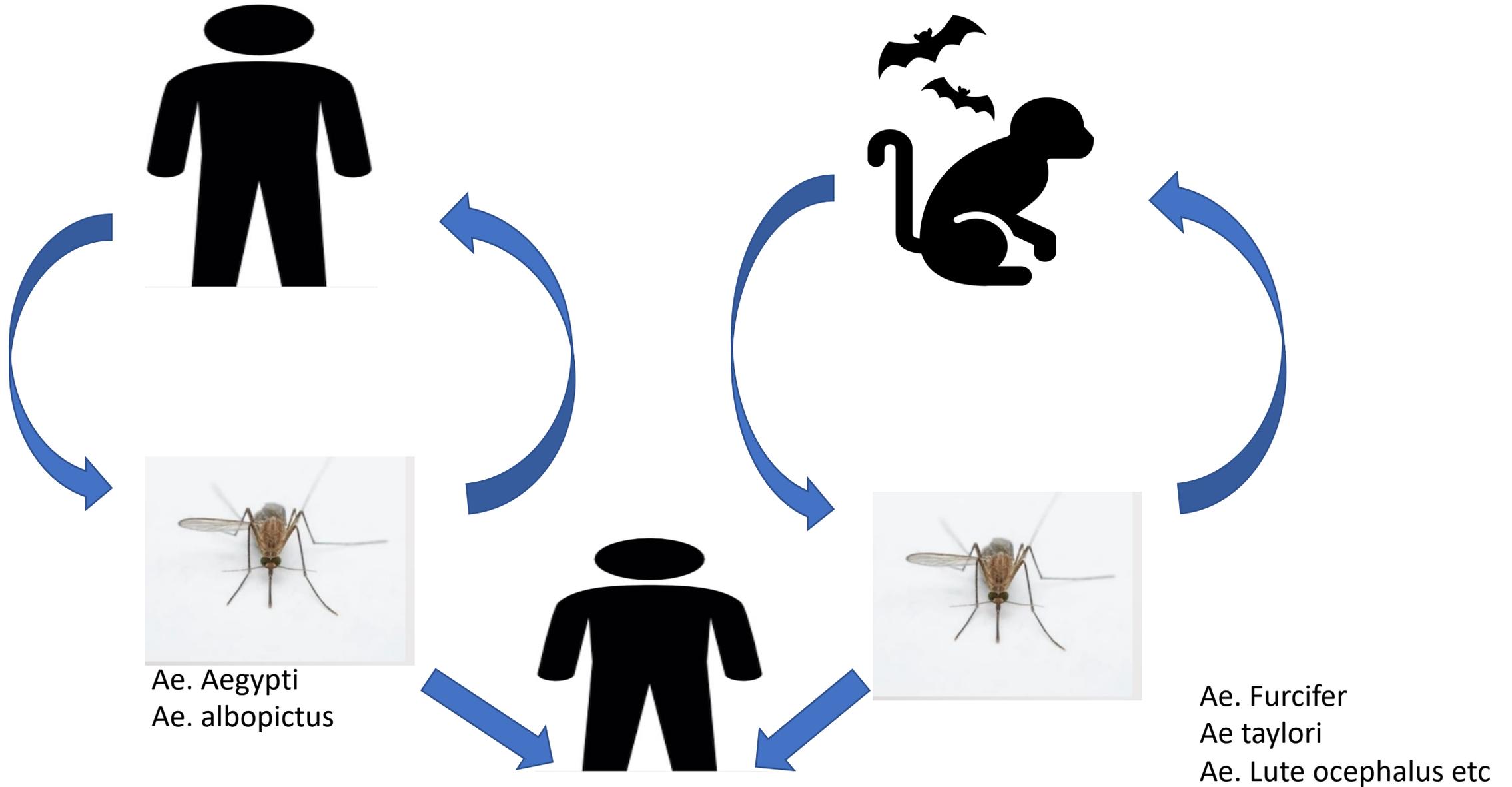
Casi importati confermati di Chikungunya dal 2015 al 2023*



Chikungunya

- Chikungunya è stato identificato per la prima volta in Tanzania nel 1952
- Nei successivi 50 anni ha causato epidemie in Africa e Asia
- Dal 2004, Chikungunya virus si è diffuso in ben oltre 60 paesi attraverso l'Asia, Africa, l'Europa e le America.
- Nel 2007 si è verificata la prima epidemia in Italia Nord-Est con 197 casi

Ciclo di trasmissione





Aedes albopictus

Source: Lancet Infectious Disease 2007; Vol 7.



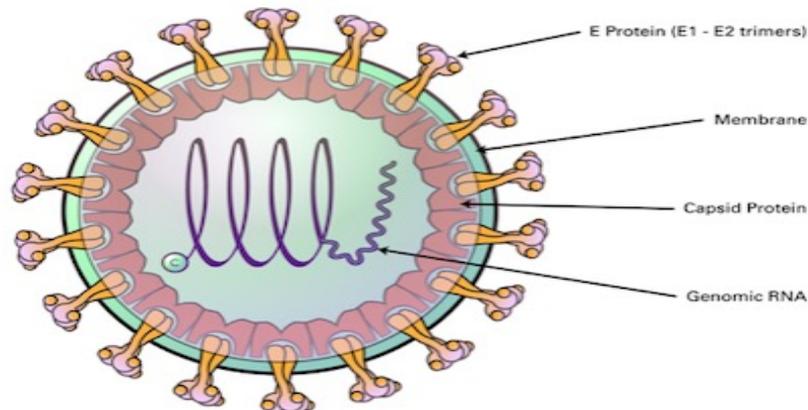
Aedes aegypti

- *Ae. Aegypti* è diffusa in Europa , parte del Mediterraneo e Mare Nero
- *Ae. albopictus* in questi ultimi anni la si ritrova in diversi paesi , nel Sud-Est asiatico e si ritrova sia nei paesi a clima temperato che tropicali . Attualmente , si ritrova in circa 11 paesi europei .
- Il rischio di importare il virus con i viaggiatori è consistente.
- La trasmissione generalmente avviene durante e/o dopo la stagione delle piogge sebbene si possa verificare in tutto l'anno.

Alphavirus

Chikungunya (CHIKV) è una malattia di origine virale, causata da un virus che appartiene alla famiglia delle **Togaviridae** (Arbovirus), del genere degli **Alphavirus**.

Si tratta di un virus a singola catena ad RNA , di medie dimensioni;
ha una forma rotondeggiante, il nucleocapside con forma icosaedrica ed è avvolto da una membrana lipoproteica ;
Le glicoproteine virali di superficie di cui le principali E1 ed E2 , si legano alla cellula ospite ;
I virioni si ritrovano nel citoplasma delle cellule infettate



Chikungunya Clinica

- Incubazione: 2-12 giorni
- Febbre con cuspidi a 38°C
- Dolori articolari da far «contorcere» la persona
- Mialgie
- Cefalea
- Affaticamento
- Rash cutaneo
- Nella maggior parte dei casi è autolimitante

Chikungunya Complicazioni

- Oculari
 - Neurologiche
 - Cardiache
 - Gastrointestinali
-
- Negli anziani può essere una concausa di morte

Chikungunya Terapia

- Non esistono terapie specifiche
- L' unico approccio terapeutico è di alleviare i sintomi

Chikungunya

Prevenzione

Impedire o ridurre al minimo le punture delle zanzare. Adottare precauzioni generali per difendersi dalle punture delle zanzare:

- reti alle finestre o zanzariere nelle stanze in cui si soggiorna
- vestiti che non lascino scoperte parti del corpo (camicie con maniche lunghe, pantaloni lunghi ecc) di colore chiaro, perché i colori scuri attraggono le zanzare
- repellenti sulle parti del corpo che rimangono scoperte, tenendo presente che il sudore ne riduce l'effetto.

Chikungunya

Diagnosi

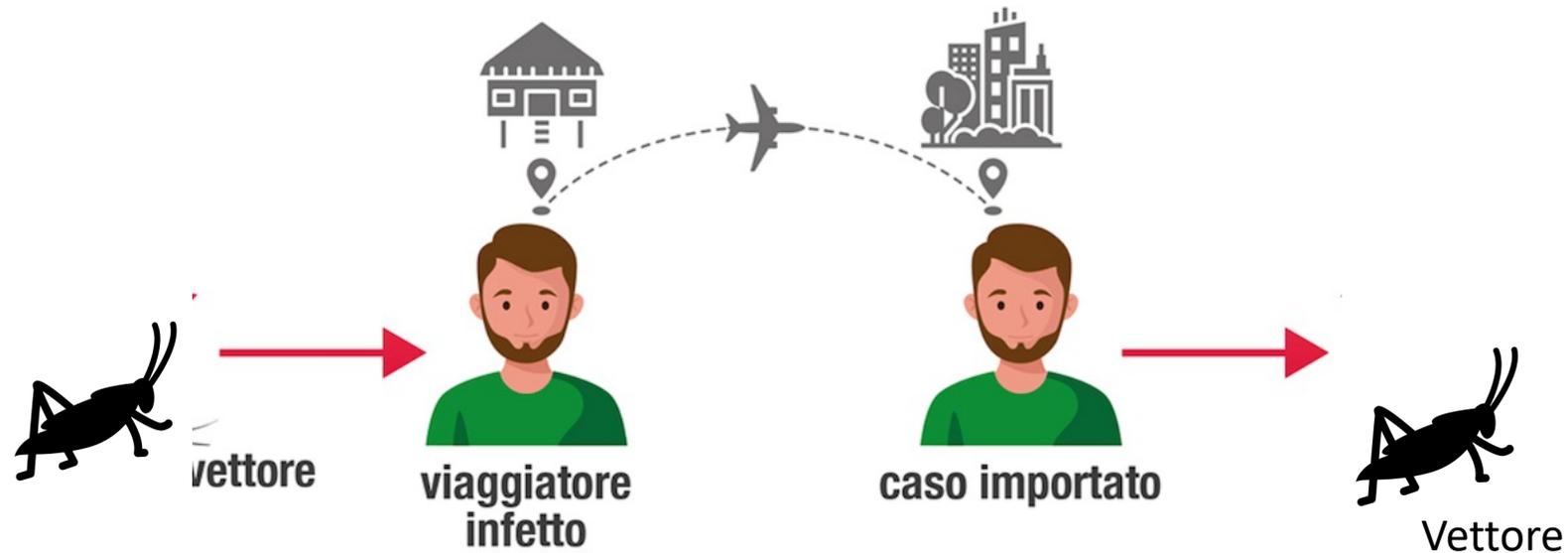
- Ricerca di anticorpi: IgG e IgM
- I livelli più alti di anticorpi si trovano a 3-5 settimane dall'inizio dei sintomi e possono persistere per oltre due mesi.
- Estrazione del genoma dai campioni biologici mediante PCR

Dengue

- La Dengue è anche conosciuta come «**la febbre spezza ossa**»
- E' una malattia infettiva tropicale
- L'agente responsabile è il virus dengue



Epidemiologia



Epidemiologia

Arbovirosi in Italia 2023

Dengue

Zika Virus

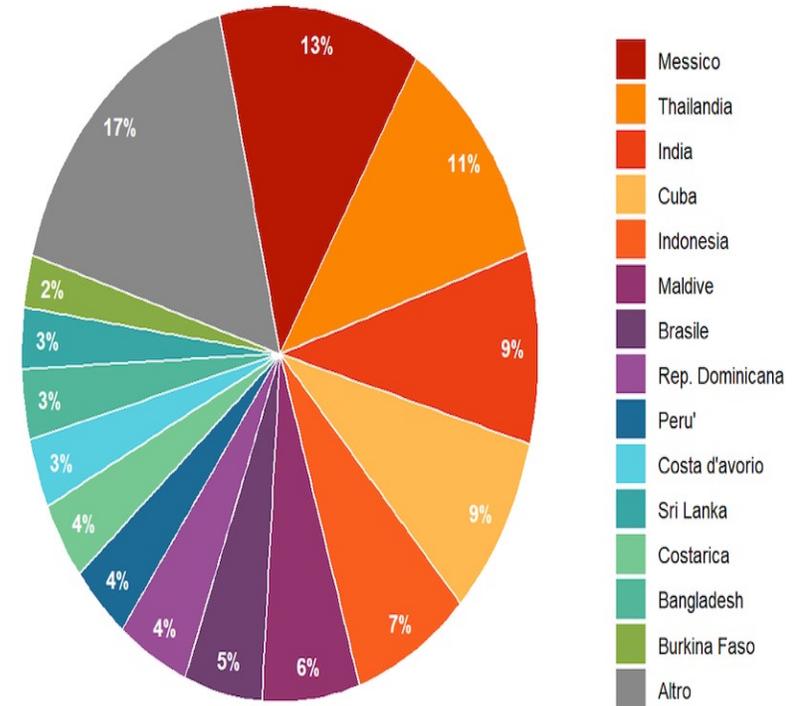
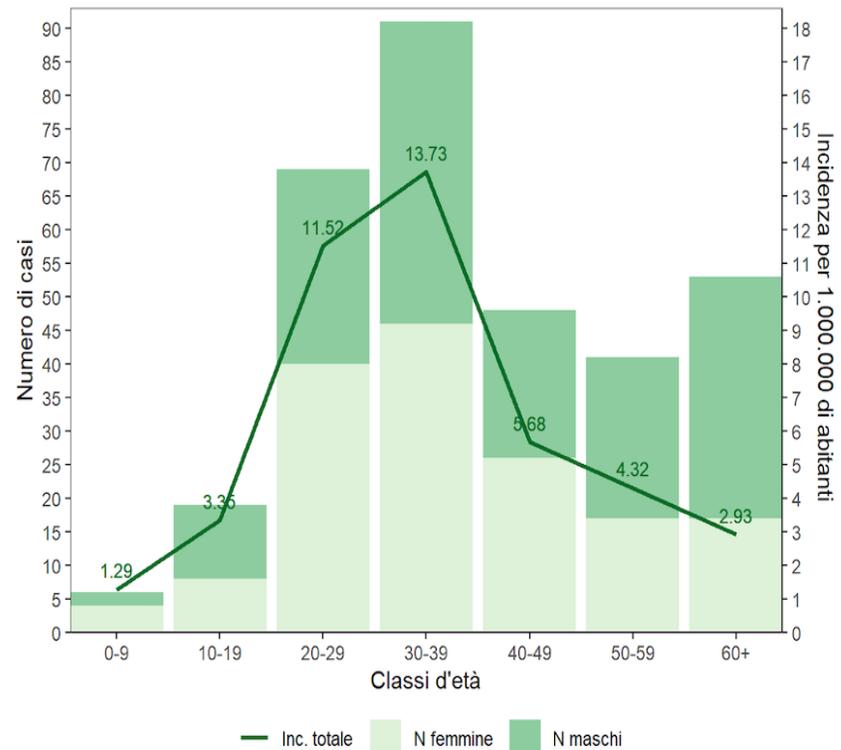
Chikungunya

TBE

Toscana Virus

Luogo di probabile esposizione dei casi importati*

Casi e incidenza per genere e fascia d'età*



Epidemiologia

SITUAZIONE IN ITALIA

In Italia il vettore potenzialmente più competente per il DENV è *Aedes albopictus*, meglio conosciuta come "zanzara tigre". Introdotta nel 1990 e attualmente stabile e diffusa in tutto il paese fino a quote collinari, soprattutto nei centri abitati, stagionalmente può raggiungere densità molto elevate tali da consentire la trasmissione locale del virus laddove introdotto nella stagione propizia.

In Italia c'è finora stato un solo focolaio di trasmissione autoctona del virus, avvenuta nel 2020 in Veneto (comune di Montecchio Maggiore) con una decina di casi.

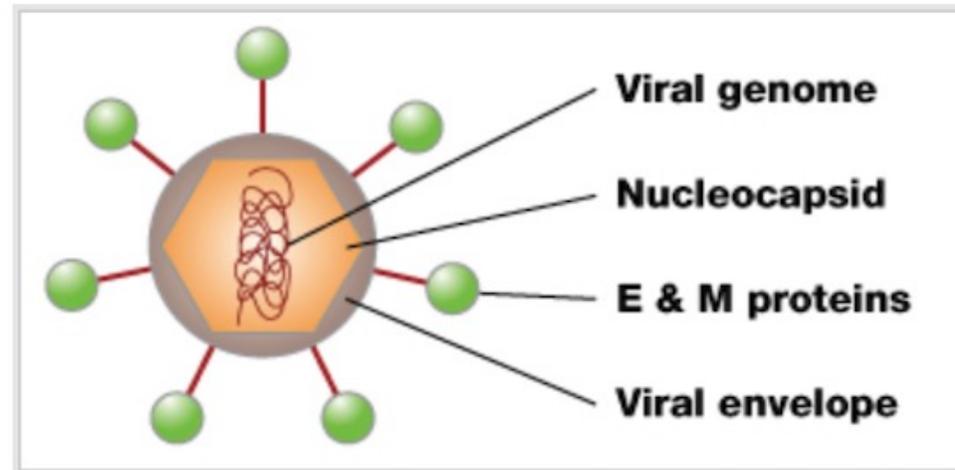
I casi d'importazione negli ultimi anni sono invece stati 108 nel 2018, 185 nel 2019, 19 nel 2020 e 4 nel 2021 (dal 1 gennaio al 31 agosto) a causa del ridotto numero di viaggi per la situazione emergenziale internazionale legata alla pandemia da COVID-19.

Nel 2020, il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano hanno sancito un'intesa sul "**Piano Nazionale di prevenzione, sorveglianza e risposta alle Arbovirosi (PNA) 2020-2025**" che comprendono anche la dengue.

Eziologia

Il virus della Dengue è un virus a RNA appartenente alla famiglia dei Flaviviridae e del genere Flavivirus

La loro trasmissione avviene con gli artropodi (zanzare e/o zecche) che hanno a loro volta punto un individuo infetto



Esistono 5 sierotipi chiamati: DENV1, DENV2, DENV3, DENV4, DENV5: l'immunità indotta da un sierotipo dura a lungo ma induce una scarsa protezione nei confronti degli altri sierotipi: l'omologia genetica tra i diversi sierotipi non supera il 60-70%.

Trasmissione

La loro trasmissione avviene con gli artropodi (moschiti e/o zecche) che hanno a loro volta punto un individuo infetto.

Nell'emisfero occidentale il vettore principale è la zanzara *Aedes aegypti*, anche se si sono registrati casi trasmessi da *Aedes albopictus*.



Aedes aegypti



Aedes albopictus

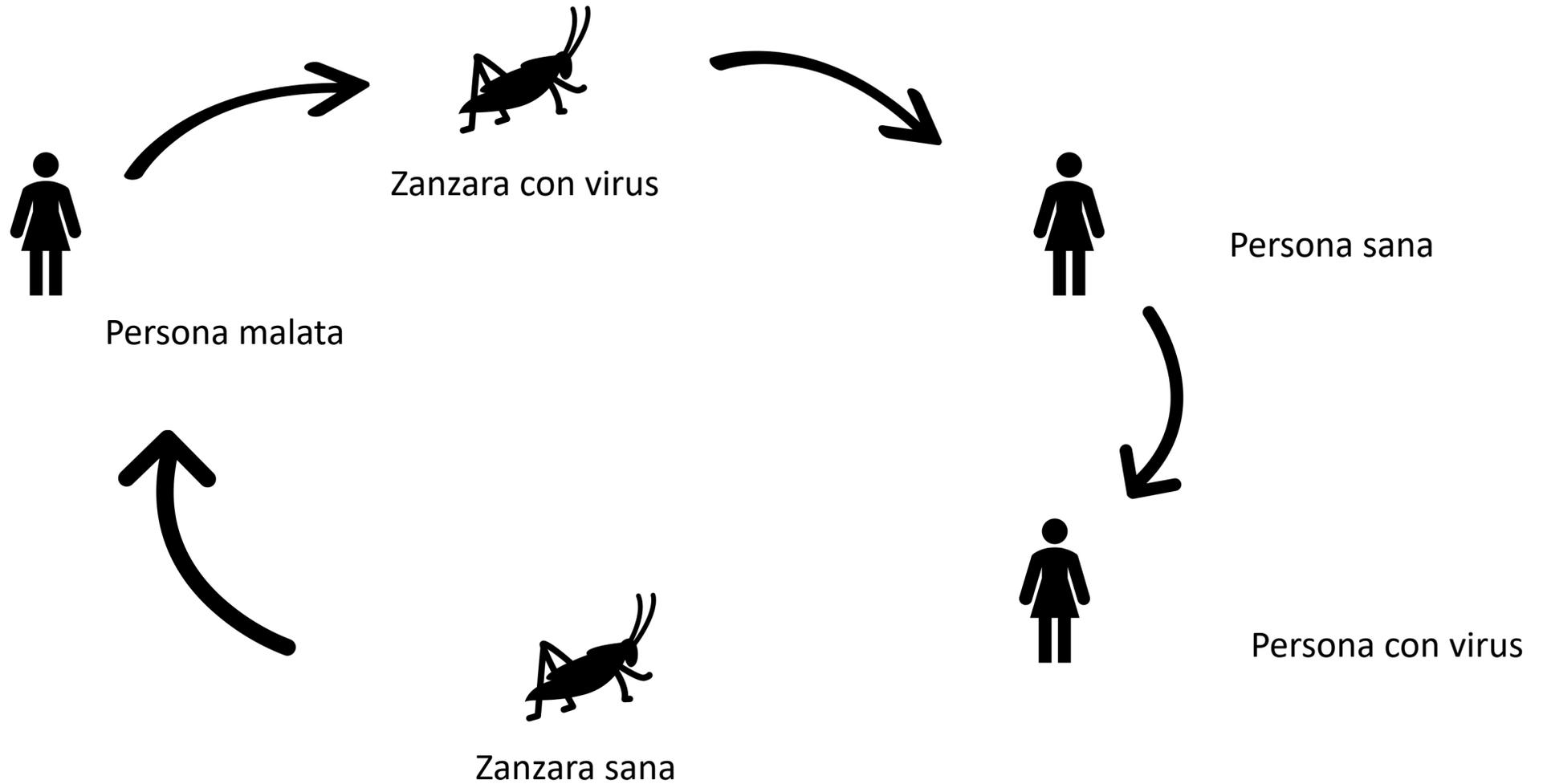
Trasmissione

La trasmissione del virus può avvenire con la singola puntura dell'insetto vettore o zanzara

L'insetto femmina che punge l'uomo infettato diventa infettante perché il virus si andrà a localizzare nelle cellule intestinali

Dopo 8-10 giorni il virus raggiunge le ghiandole salivari ritrovandosi nella saliva che diventa la via di trasmissione dopo puntura

Ciclo di trasmissione

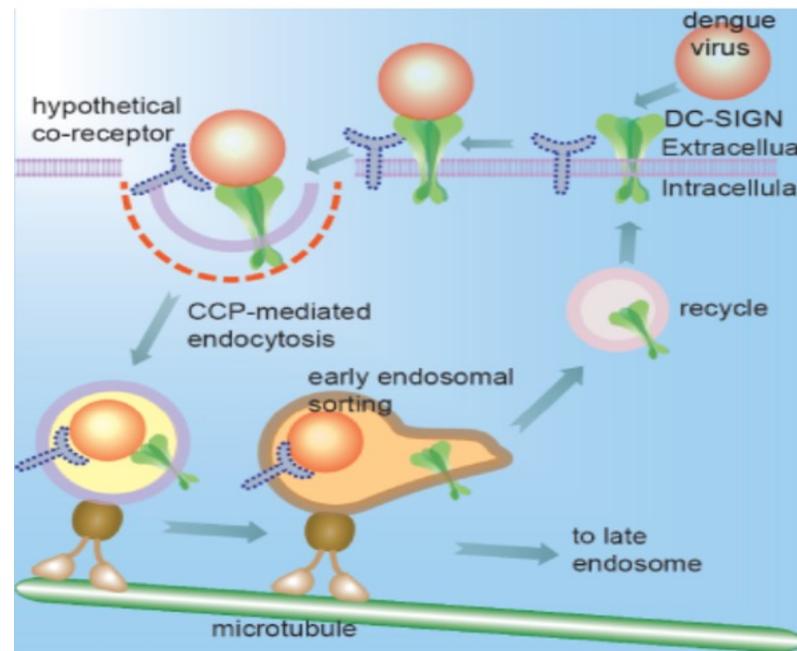


Patogenesi

Dopo il morso dell'insetto vettore, il virus si replica nei linfonodi regionali e dopo 2-3 giorni diffonde nel torrente circolatorio;

La viremia ha una durata di 4-7 giorni;

Il virus replica nelle cellule del sistema monocito-macrofagico e nelle cellule linfoidi della milza.



Patogenesi

Facilitazione dell'infezione con anticorpi

- Durante un'infezione virale, gli anticorpi non neutralizzanti dell'ospite possono facilitare l'ingresso del virus nelle cellule ospiti e talvolta anche la sua replicazione.
- Questo fenomeno permette ad alcuni virus di infettare cellule che non hanno il recettore che permette l'ingresso del **virus**.
- Tale fenomeno determina ad alcuni virus una maggiore infettività e virulenza .

Gli anticorpi hanno normalmente tre funzioni immunitarie principali:

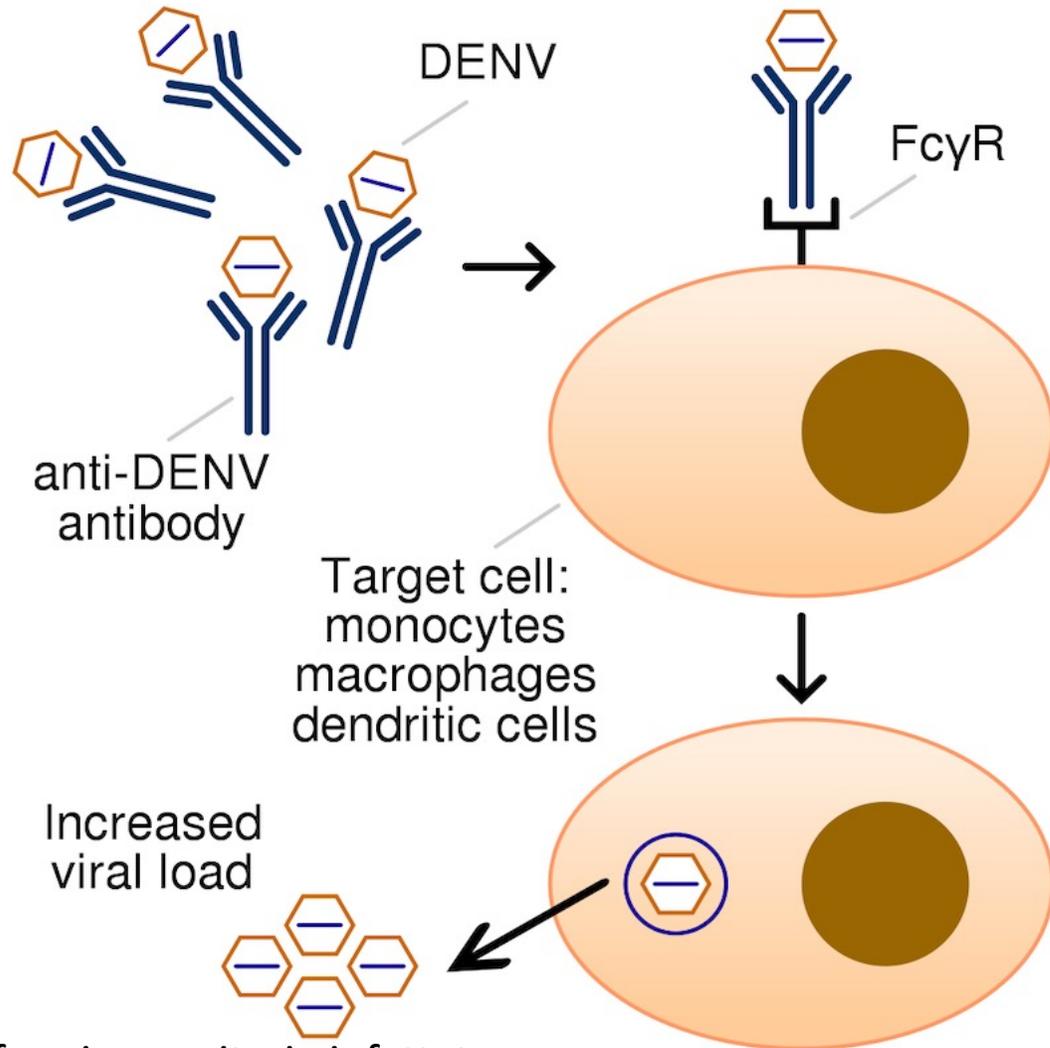
- legarsi all'antigene (virus in particolare)
- attivare il sistema del complemento
- reclutare cellule immunocompetenti

L'esistenza del fenomeno di facilitazione dell'infezione da parte degli anticorpi (in un primo momento molto controverso) è stata osservata e dimostrata negli anni 2010

Patogenesi in corso di seconda infezione

- Gli anticorpi prodotti dai linfociti B memoria riattivati (o trasmessi per via materno-fetale), potrebbero non solo essere inefficaci nel neutralizzare il nuovo sierotipo virale, ma questi anticorpi “cross-reattivi” potrebbero legarsi alla particella virale per formare con essa un complesso che facilita l'infezione di qualsiasi cellula portatrice del recettore Fc, come i monociti/macrofagi.
- La replicazione virale, quindi più rapida e intensa, potrebbe poi peggiorare la malattia (aumento della viremia e della gravità clinica). Inoltre, il virus che infetta monociti e macrofagi potrebbe indurre la presentazione di antigeni virali e l'attivazione di linfociti T memoria cross-reattivi (generati durante un'infezione primaria),
- La loro proliferazione in occasione di una seconda infezione determina il rilascio massiccio di citochine proinfiammatorie (IFN γ e TNF α per esempio), che possono causare gravi danni vascolari

Patogenesi



Incremento delle cellule della difesa immunitaria infettate

Manifestazioni cliniche

Febbre con cuspidi a 40°C
Mialgie
Artralgie
Esantema maculo-papuloso
Eritema del volto
Cefalea retrorbitaria



La cute inizialmente presenta eritema che evolve in maculo-papule e/o aspetto scarlattiniforme

Puntura di zanzara



Manifestazioni cliniche

Sintomi di warning

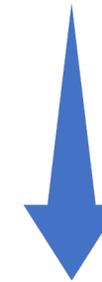
- Dolori addominali
- Vomito persistente
- Sanguinamenti mucosi
- Epatomegalia
- Letargia



- Grave perdita di plasma
- Gravi emorragie
- Grave insufficienza d'organo



Shock
ARDS



Epatite
Encefalite
Miocardite
Neurite

Esami di laboratorio

- Leucopenia
- Piastrinopenia
- Aumento dei valori di ematocrito
- Allungamento delle prove di coagulazione
- Incremento delle transaminasi

Diagnosi

La diagnosi di certezza si avvale di:

- Isolamento virale (difficile impiego)
- Identificazione genoma mediante PCR
- Misurazione antigeni specifici NS-1
- La presenza di anticorpi IgM è indicativa di diagnosi probabile (compaiono 5-7 gg dopo i sintomi)
- La presenza di anticorpi IgG si può ritrovare alla fine della prima settimana e perdurano tutta la vita

- E' possibile una reazione crociata con il virus Zika

Terapia

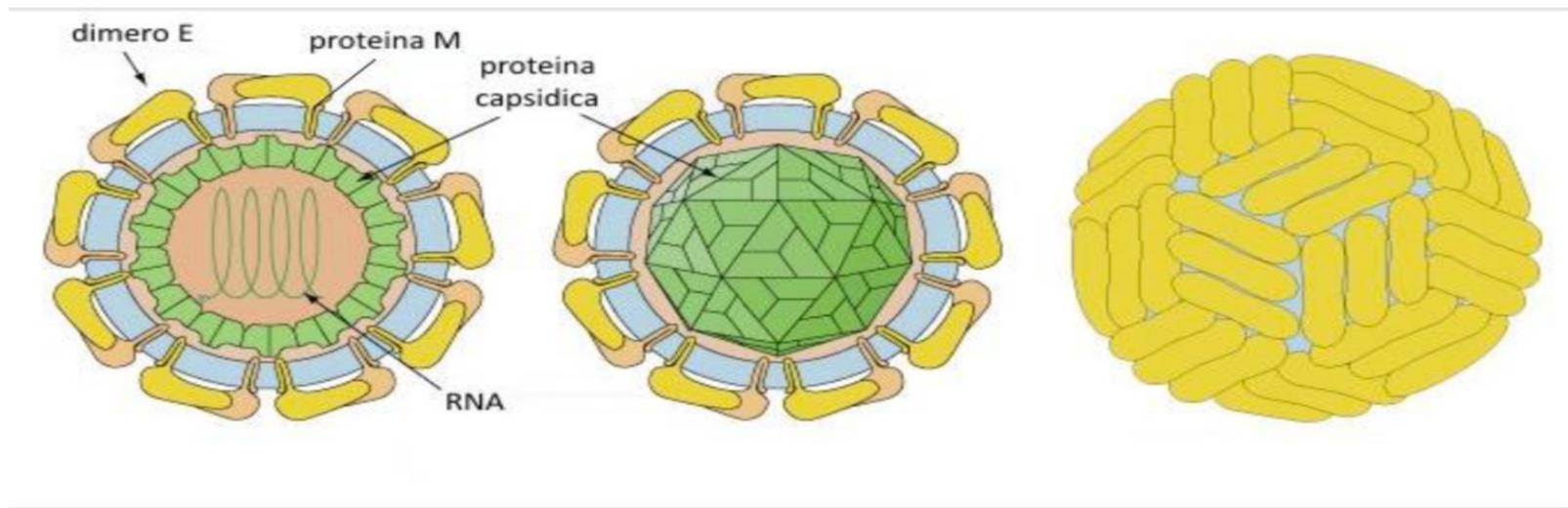
- La terapia è esclusivamente sintomatica

Profilassi

- Il nuovo vaccino (nome commerciale: Dengvaxia) è costituito da un virus vivo attenuato che viene somministrato in tre dosi a distanza di 6 mesi (0,6 e 12).
- L'Agencia Europea ha approvato il suo uso a partire dai 9 ai 45 anni, mentre l'FDA lo ha approvato per individui dai 9 ai 16 anni.
- Il vaccino è indicato per chi vive in aree endemiche è **può essere somministrato solo a chi ha avuto una precedente infezione da dengue confermata da esami di laboratorio,**
- In chi non è mai stato infettato, il vaccino sembra agire come una prima infezione - senza infettare effettivamente la persona - cosicché un'infezione seguente potrebbe manifestarsi in forma complicata.

Infezione da virus Zika

- L'infezione umana da virus Zika (Zikv) è una malattia virale trasmessa dalla puntura di zanzare infette di alcune specie appartenenti al genere *Aedes*.
- Zika è un *Flavivirus*, simile al virus della febbre gialla, della dengue, dell'encefalite giapponese e dell'encefalite del Nilo occidentale.



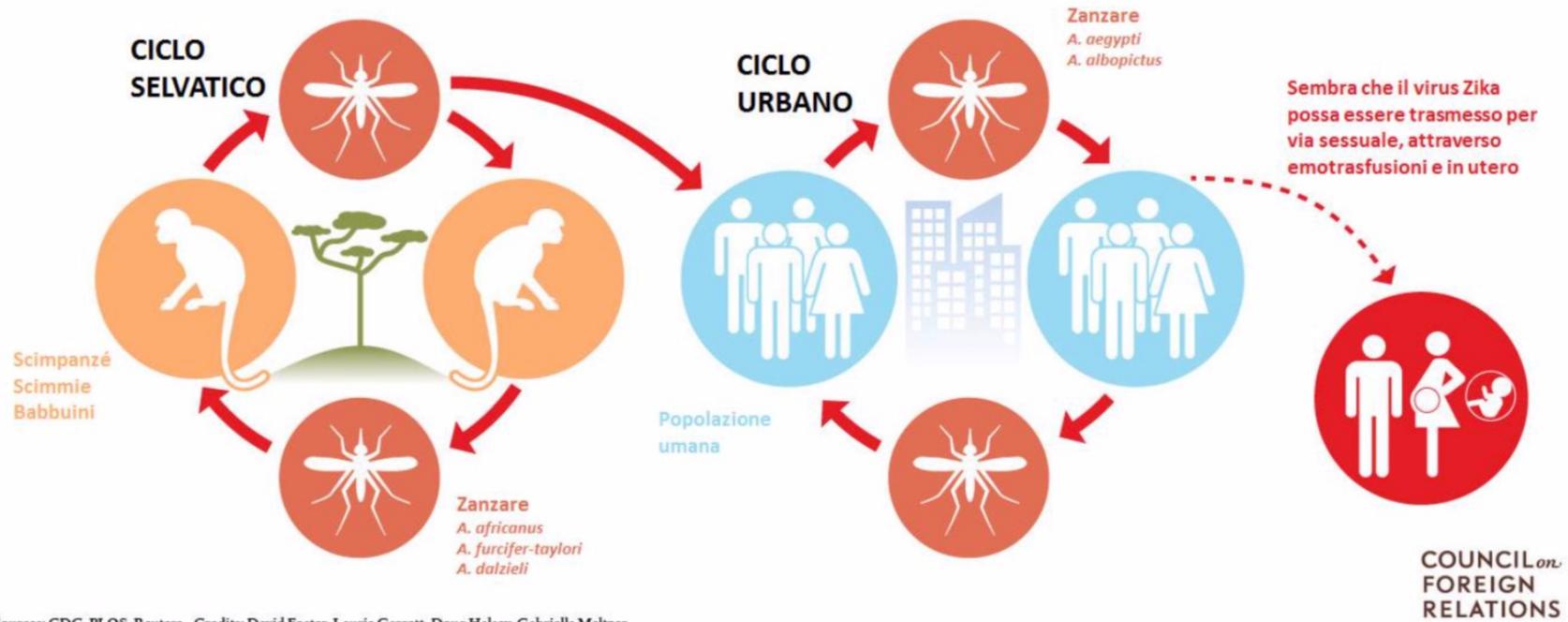
Epidemiologia Zika virus



*Dati provvisori dal 1° gennaio al 6 novembre 2023

Casi e incidenza per genere e fascia d'età*





Il vettore è la zanzara del genere *Aedes* e comprende:

- 1) ***Aedes aegypti*** (vettore originario, nota anche come zanzara della febbre gialla)
- 2) ***Aedes albopictus*** (zanzara tigre e diffusa anche in Italia)

L'ospite serbatoio (*reservoir*) non è noto, ma si ipotizza che si tratti una scimmia.

Zika

Modalità di trasmissione e clinica

- Zanzara
- Interumana : sessuale, trasfusioni, transplacentare

Zika Clinica

Il periodo d'incubazione è stimato di circa 7 giorni e i sintomi più comuni sono:

- rash maculare o papulare (90% dei casi)
- febbre (65% dei casi)
- artrite o artralgie (65% dei casi)
- congiuntivite non purulenta (55% dei casi)
- mialgie (48% dei casi)
- cefalea (45% dei casi)
- dolore retro-orbitario (39% dei casi)
- edema (19% dei casi)
- vomito (19% dei casi).

Zika

Clinica-sequele

Sequele neurologiche:

- Sindrome di Guillain-Barrè
- Encefalite
- Polineuropatie

Conseguenze sul feto :

Aborto

Morte fetale

Microcefalia *

*“una circonferenza occipito-frontale al di sotto del terzo percentile per età gestazionale e sesso”

CDC

tratta da <http://latinamericanscience.org/spanish/2016/01/virus-zika-mas-casos-mas-evidencia-mas-hipotesis/>



Zika

Diagnosi e terapia

- Isolamento del virus dal sangue mediante PCR
- La diagnosi sierologica può essere falsata dall'isolamento di altri *Flavivirus*

Terapia:

- Non esiste una terapia specifica ma solo sintomatica

Prevenzione

- Al momento non esistono vaccini né terapie preventive
- L'unica prevenzione è : evitare la puntura di zanzara