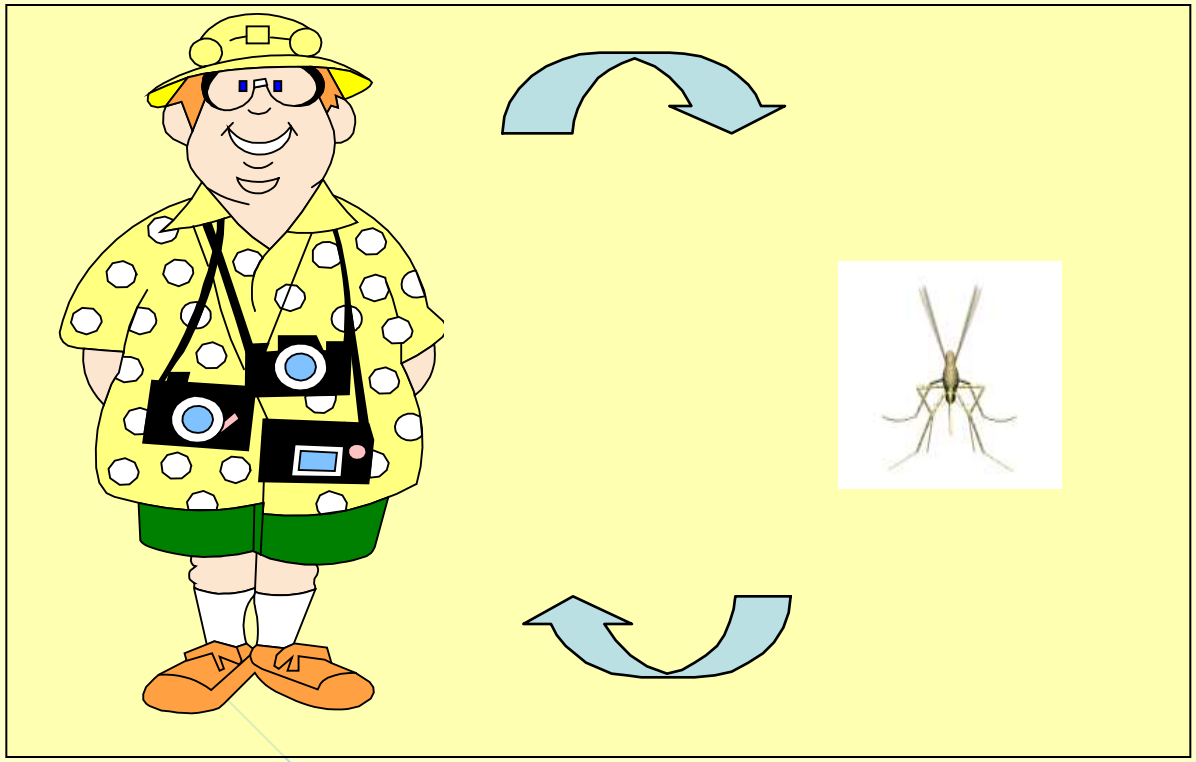
ARBOVIRUS

- **Gruppo che include virus dei vertebrati trasmessi da insetti ematofagi (ARthropod BOrn VIRUSes).**



Fino a poco tempo fa comprendevano soprattutto infezioni esotiche e tropicali. Recentemente si stanno diffondendo e stanno diventando endemiche anche nei Paesi temperati

Gruppo *ecologico*, in base alle modalità di trasmissione, non classificativo. Comprende varie famiglie, fra cui Bunyavirus, Togavirus (Alphavirus), Flavivirus ecc.

ARBOVIRUS

Gli Arbovirus replicano sia nel vertebrato che nel vettore.

Nel vertebrato → lisi cellulare e rilascio di progenie. Nell'insetto → infezione cronica persistente con rilascio di progenie virale.

Per essere trasmesso, il virus deve moltiplicarsi nel vettore.

- **Stretta associazione fra virus e suo vettore (di norma non può essere trasmesso da altri insetti).**
- **Oltre 500 Arbovirus conosciuti, di cui oltre 100 patogeni per l'uomo.**

E' fondamentale conoscere la biologia e l'epidemiologia del vettore.

es: *Aedes albopictus* (=zanzara tigre) generalmente si nutre da un singolo individuo mentre *Ae. aegypti* tende ad alimentarsi da più individui (tutti umani) durante un ciclo gonotrofico (intervallo tra il pasto di sangue e la deposizione delle uova). Quindi i focolai causati da *Ae. albopictus* potrebbero essere meno estesi che quelli dovuti a *Ae. aegypti* anche se la densità del vettore è simile. Entrambe possono trasmettere dengue, chikungunya, febbre gialla, Zika, ecc.)

TABELLA 16-1 *Arbovirus* di maggior importanza medica

GENERI E COMPONENTI	DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA PRINCIPALE	VETTORE ARTROPODE PRINCIPALE	PATOLOGIA PRINCIPALE
Togavirus			
Alphavirus			
Encefalite equina Occidentale	Nord America	Zanzara	Encefalite
Encefalite equina Orientale	Nord America	Zanzara	Encefalite
Encefalite equina venezuelana	America Centrale e del Sud	Zanzara	Encefalite
Chikungunya	Africa ed Asia	Zanzara	Malattia febbrile
Flavivirus			
Flavivirus			
Encefalite di St. Louis	Nord America	Zanzara	Encefalite
Dengue	Tutte le zone tropicali	Zanzara	Malattia febbrile o febbre emorragica
Febbre gialla	Africa, Sud America, e Caraibi	Zanzara	Necrosi epatica, segni emorragici
Febbre del Nilo Occidentale	Africa, Europa dell'Est, Medio Oriente, Asia, Nord America	Zanzara	Malattia febbrile od encefalite
Encefalite della Murray Valley	Australia	Zanzara	Encefalite
Encefalite russa primaverile-estiva	Ex Unione Sovietica ed Europa Centrale	Zecca	Encefalite
Virus Powassan	Canada	Zecca	Encefalite
Encefalite giapponese B	Giappone, Corea e Filippine	Zanzara	Encefalite
Bunyavirus			
Bunyavirus			
Virus del gruppo California	Nord America	Zanzara	Encefalite
Virus Bunyamwera	Africa	Zanzara	Malattia febbrile
Febbre della Rift Valley	Africa	Zanzara	Malattia febbrile
Febbre da pappataci	Mediterraneo	Flebotomo	Malattia febbrile
Reovirus			
Orbivirus			
Febbre da zecche del Colorado	Nord America	Zecca	Malattia febbrile

arbovirus

ARBOVIRUS

L'ospite vertebrato naturale è di solito, un piccolo mammifero o uccello. L'uomo è di solito un ospite secondario (terminale), che si infetta accidentalmente, quando si introduce in un focolaio naturale e viene punto da un insetto. I singoli Arbovirus non hanno distribuzione mondiale, ma limitata. Spesso incidenza stagionale (presenza del vettore).

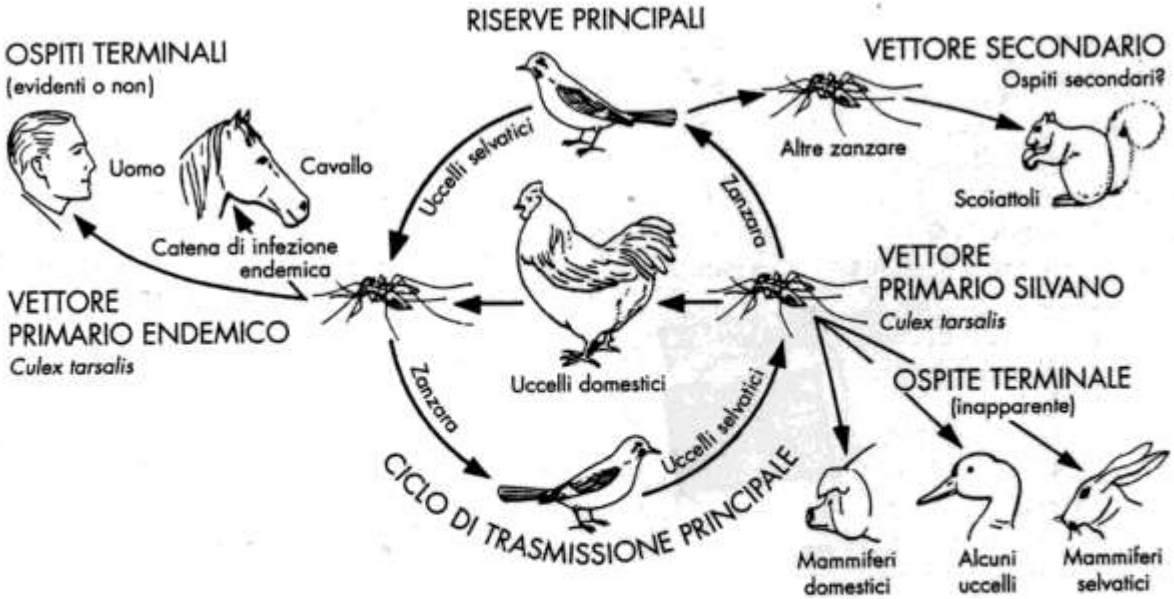


Figura 60.9 Modello epidemiologico delle infezioni da virus della WEE. La catena epidemiologica per l'encefalite rurale di St. Louis è uguale, anche se esistono alcune differenze poco significative. (1) L'identità del vettore che infetta l'uomo non è nota. (2) Gli uccelli domestici non sembrano costituire un collegamento importante nella catena. (3) Nei fagiani vi è un ciclo secondario uccello-uccello, il cui ruolo non è chiaro. (Hess A. D., Holden P.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 70:294, 1958).

arbovirus

ARBOVIRUS

Infezione da Arbovirus nell'uomo:

I fase: può essere asintomatica (inapparente, subclinica). A volte sindromi febbrili, esantemi, linfoadenopatie. Spesso l'infez. Si limita a questa fase. Nelle infezioni più gravi, la replicazione continua nel sistema reticolo-endoteliale

→ II fase: febbre emorragica, encefalite, con elevata mortalità.

Immunità tipo-specifica, permanente.

Disponibili alcuni vaccini (febbre gialla, encefalite equina, ecc.)

ARBOVIRUS

Infezione da Arbovirus nell'uomo:

L'insetto deposita il virus direttamente nel circolo linfatico o sanguigno → moltiplicazione nel sistema reticolo-endoteliale (endotelio, macrofagi, fegato, milza). Molte infezioni si arrestano a questa fase. Quelle più gravi → viremia secondaria → organi bersaglio:

Articolazioni, muscoli → artrite, miosite.

Pelle → esantema, a volte emorragico.

Fegato, reni → epatite, nefrite.

SNC → encefalite.

Togavirus e Flavivirus

Virus con inviluppo, a RNA +, che differiscono per dimensioni, morfologia, replicazione, struttura genomica. La maggior parte è trasmessa da Artropodi (ma non Rosolia e V. Epatite C)

Tabella 60.1 Togavirus e flavivirus

Gruppo virale	Patogeni umani
Togavirus	
Alphavirus	Arbovirus
Rubivirus	Virus della rosolia
Arterivirus	Nessuno
Flavivirus	Arbovirus
Hepaciviridae	Virus dell'epatite C
Pestivirus	Nessuno

arbovirus

BOX 60.2

Meccanismi patogenetici dei togavirus e flavivirus

I virus sono citolitici, a eccezione della rosolia e dell'epatite C.

I virus determinano viremia e infezione sistemica.

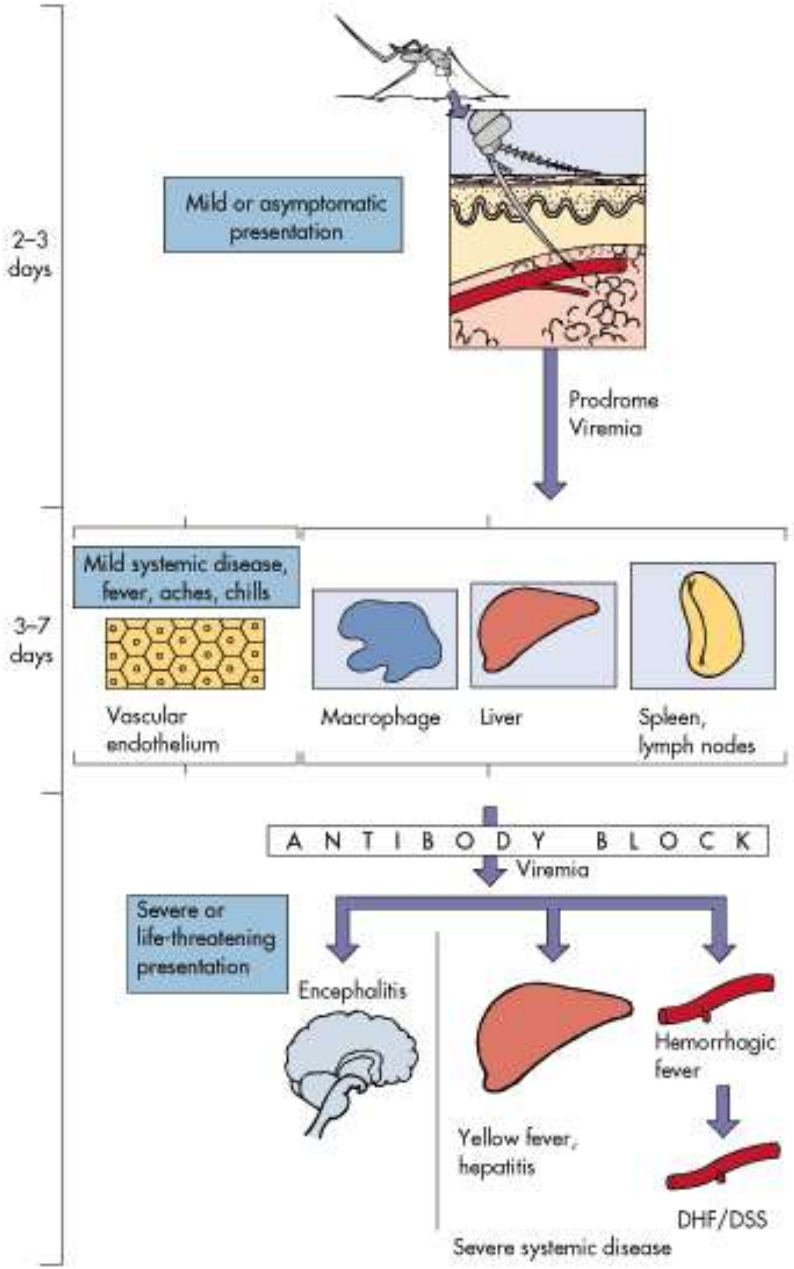
Sono buoni induttori di interferone, responsabile dei sintomi simil-influenzali durante i prodromi.

Sono arbovirus, a eccezione del virus della rosolia e del virus dell'epatite C.

I flavivirus infettano le cellule della linea monocito-macrofagica. Gli anticorpi non neutralizzanti possono potenziare l'infezione promuovendo il legame ai recettori Fc presenti sulle cellule.

	Sindrome simil-influenzale	Encefalite	Epatite	Emorragia	Shock
Dengue	+		+	+	+
Febbre gialla	+		+	+	+
Encefalite di St. Louis	+	+			
Encefalite West Nile	+	+			
Encefalite venezuelana	+	+			
Encefalite equina occidentale	+	+			
Encefalite equina orientale	+	+			
Encefalite giapponese	+	+			

arbovirus



Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.

FIGURA 59-4. Sindromi causate da alphavirus e flavivirus. La viremia primaria può essere associata ad una malattia sistemica lieve. La maggior parte delle infezioni non causa ulteriori disturbi. Se durante la viremia secondaria viene prodotta una quantità di virus sufficiente ad eludere la risposta immunitaria ed a raggiungere alcuni tessuti bersaglio, l'infezione può evolvere in una malattia sistemica grave o in encefalite. Per quanto concerne il virus della dengue, la reinfezione con un ceppo diverso può causare la grave febbre dengue emorragica (DHF), la quale può evolvere in sindrome da shock dengue (DSS) per la perdita di liquidi dall'apparato vascolare.

arbovirus

BOX 60.3

Epidemiologia dell'infezione da togavirus e flavivirus

Malattia/fattori virali

I virus dotati di pericapside devono rimanere idratati e possono essere inattivati mediante disidratazione, solventi e detergenti.

Possono infettare mammiferi, uccelli, rettili e insetti.

Le infezioni possono essere asintomatiche o accompagnate da sintomi non specifici (febbre simil-influenzale, brividi), encefalite, febbre emorragica o artrite.

Trasmissione

Specifici artropodi caratteristici per ciascun virus (zoonosi: arbovirus).

Chi è a rischio?

Chi entra nelle nicchie ecologiche degli artropodi infettati dagli arbovirus.

Geografia/stagione

Le regioni endemiche per ciascun arbovirus dipendono dall'habitat della zanzara o di un altro vettore.

Le zanzare *Aedes*, che trasmettono dengue e febbre gialla, si trovano nelle aree urbane e nei bacini di acqua.

Le zanzare *Culex*, che trasmettono l'encefalite di St. Louis, si trovano nelle foreste e nelle aree urbane.

La malattia è più comune in estate.

Modalità di controllo

Dovrebbero essere eliminate le condizioni ambientali favorevoli alla riproduzione delle zanzare e le zanzare stesse.

Sono disponibili un vaccino a virus vivo attenuato per la febbre gialla e un vaccino a virus inattivato per l'encefalite giapponese.

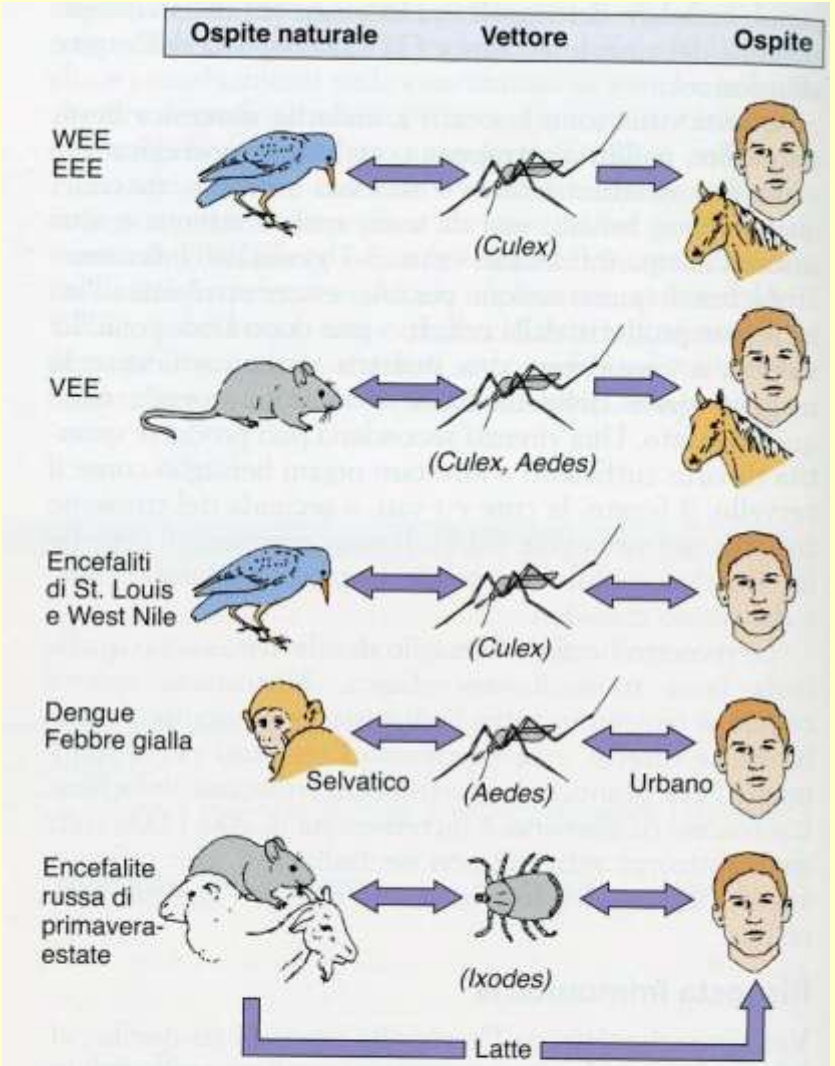


Figura 60.5 Modelli di trasmissione di alphavirus e flavivirus. Uccelli e piccoli mammiferi sono gli ospiti che mantengono e amplificano un arbovirus, che viene diffuso mediante l'insetto vettore tramite un pasto ematico. Le relazioni ospite (incluso l'uomo)-vettore che rendono possibile questo ciclo sono indicate con la doppia freccia. Le infezioni "terminali" senza ritorno del virus al vettore sono indicate con la freccia semplice. *EEEV*, virus dell'encefalite equina orientale; *VEEV*, virus dell'encefalite equina venezuelana; *WEEV*, virus dell'encefalite equina occidentale.

arbovirus

Bunyavirus

Virus con inviluppo, a RNA + segmentato, costituito da almeno 200 virus raggruppati in 4 generi. Sono generalmente Arbovirus, endemici nell'ambiente del vettore (eccezione gli Hantavirus, trasmessi da roditori)

Tabella 61.1 Generi più importanti di Bunyaviridae*

Genere	Membri	Insetto vettore	Manifestazioni patologiche	Ospiti vertebrati
Bunyavirus	Virus Bunyamwera, virus dell'encefalite della California, virus di La Crosse, virus Oropouche; 150 membri	Zanzara	Malattia febbrile, encefalite, "rash"	Roditori, piccoli mammiferi, primati, marsupiali, uccelli
Phlebovirus	Virus della febbre della Rift Valley, virus della febbre da pappatacio; 36 membri	Mosca	Febbre da pappatacio, febbre emorragica, encefalite, congiuntivite, miosite	Ovini, bestiame, animali domestici
Nairovirus	Virus della febbre emorragica di Crimea-Congo; 6 membri	Zecca	Febbre emorragica	Lepri, bovini, capre, uccelli marini
Uukuvirus	Virus Uukuniemi; 7 membri	Zecca	—	Uccelli
Hantavirus	Virus di Hantaan	Nessuno	Febbre emorragica con sindrome renale, sindrome da insufficienza respiratoria acuta nell'adulto (ARDS)	Roditori
	Sin Nombre	Nessuno	Sindrome polmonare da hantavirus, shock, edema polmonare	Topo dalle zampe bianche

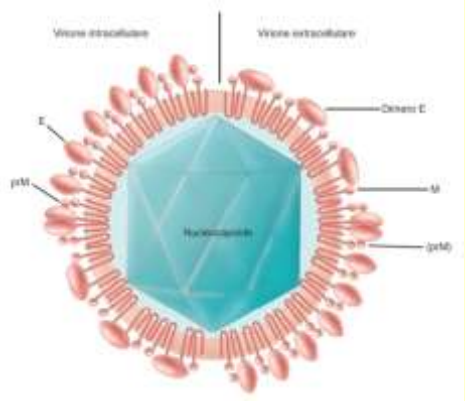
*Altri 35 virus condividono numerose caratteristiche con i Bunyaviridae, ma non sono stati ancora classificati.

Sin Nombre, HANTAVIRUS POLMONARE: endemico in NordAmerica, pochi casi all'anno, trasmissione mediante urina di topo infetto. Nel 1993 USA, Four Corners, epidemia di qualche centinaio di casi, con decine di morti, legato a cambiamenti climatici

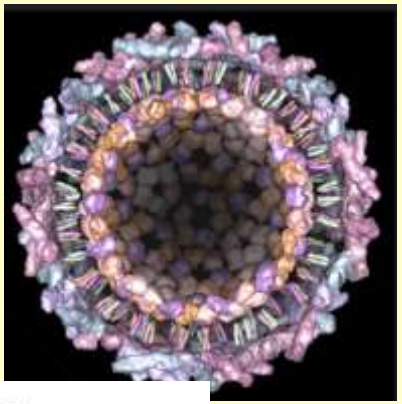
arbovirus

Malattie da Arbovirus (alcuni esempi)

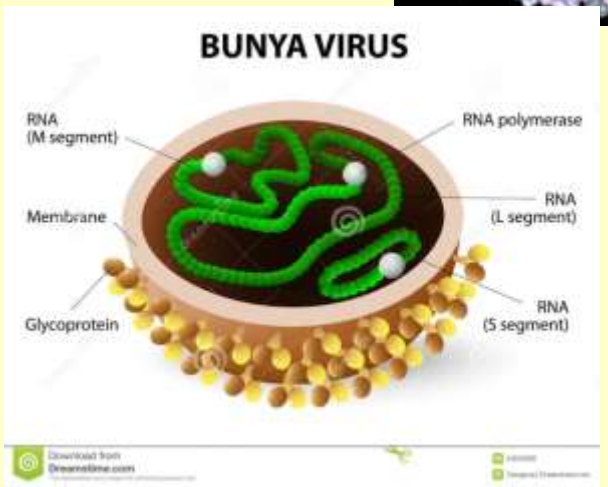
Flavivirus: Dengue, Febbre Gialla, West Nile, Zika, Encefalite Giapponese, ecc



Togavirus: Chikungunya, Encefalite equina occidentale/orientale, Sindbis. ecc,



Bunyavirus: Febbre del Rift, V. Toscana, febbri da flebotomi, febbre emorragica Congo-Crimea, ecc.



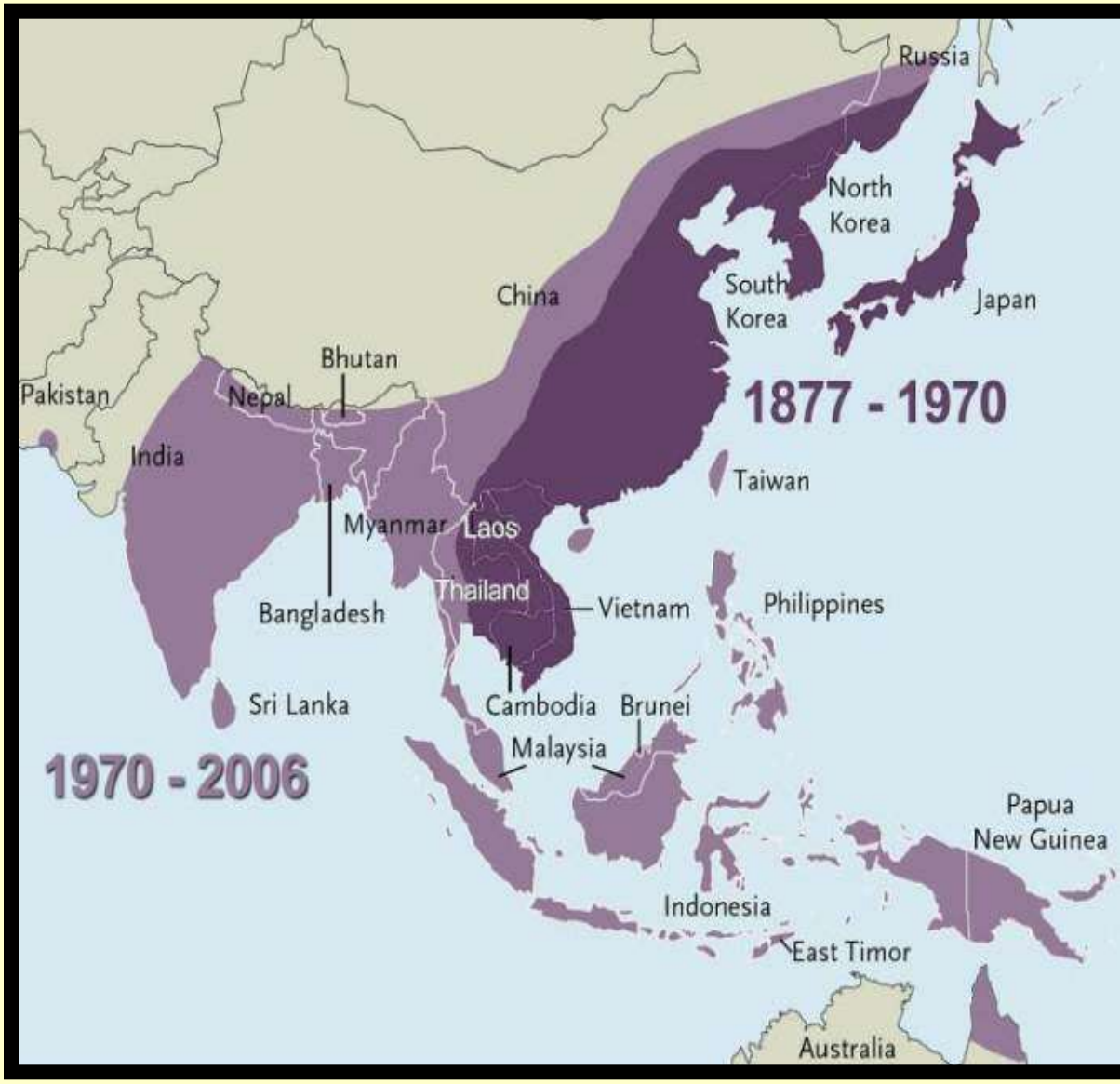
arbovirus

Diffusione dell'Encefalite Giapponese in Asia dal 1877 al 2008

Causa più frequente in Asia di encefalite virale: ~50,000 casi all'anno, che si stanno diffondendo in Australia ed India

Mortalità (paz. ricoverati): ~25-40%

Gravi sequele neurologiche: ~45-70%



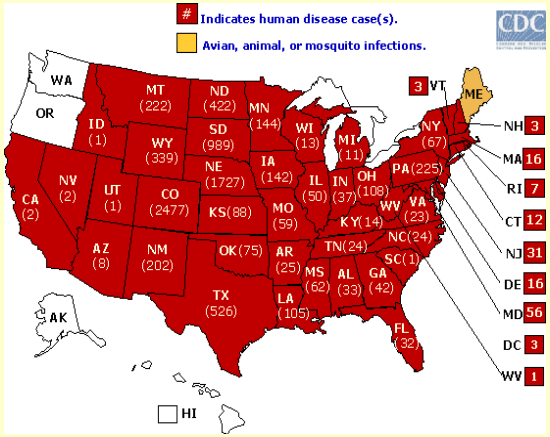
Virus West Nile

Nella tarda estate del 1999, a New York si è verificata una limitata epidemia di encefalite umana, in corrispondenza di un periodo di elevata mortalità di uccelli selvatici (soprattutto corvi). Dagli uccelli morti, dai casi umani e da zanzare è stato isolato un *Flavivirus* – ***il Virus West Nile***.

1999: 62 casi umani di malattia, con 7 morti; si stima che circa 1000 persone siano state infettate (asintomatiche).

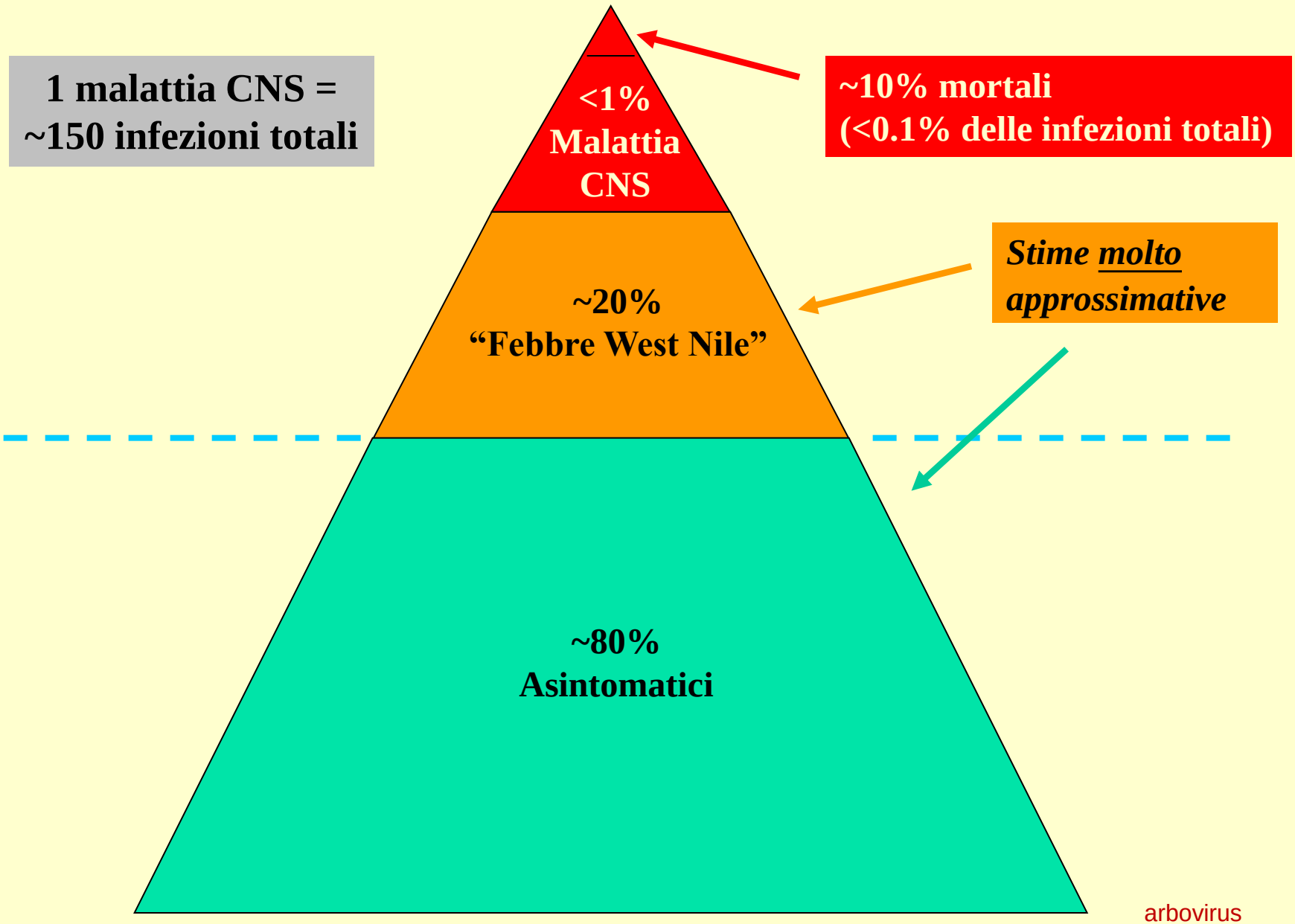
Da allora la situazione si è stabilizzata, con circa 2.000-3.000 casi/anni, con un centinaio di morti.

1999 - 2001

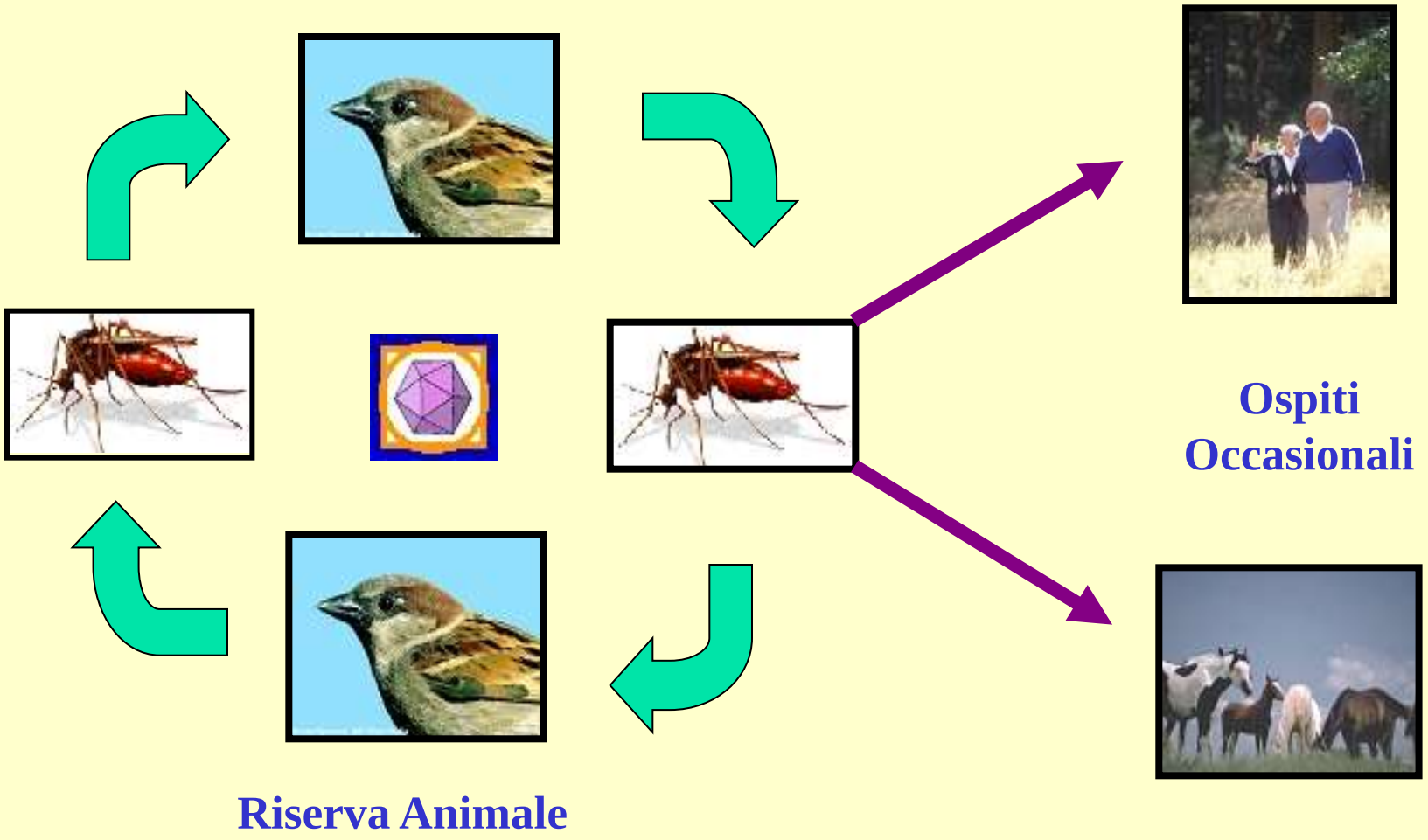


2003

Infezione da West Nile: la punta dell'Iceberg



Trasmissione del Virus West Nile



Virus trasmesso soprattutto da zanzare ornitofile (per lo più specie *Culex*)

Trappole per zanzare

Galline “Sentinella”

Importanza della prevenzione!!

Virus West Nile in passato era sporadicamente presente anche in Europa, sia in animali (cavalli, volatili) che uomo. Dal 2008 tutti gli anni in Italia si verificano casi nell'uomo

Figura 1. *Province con dimostrata circolazione di WNV in vettori, animali e uomo (donatori asintomatici, febbri e casi neuroinvasivi confermati)*

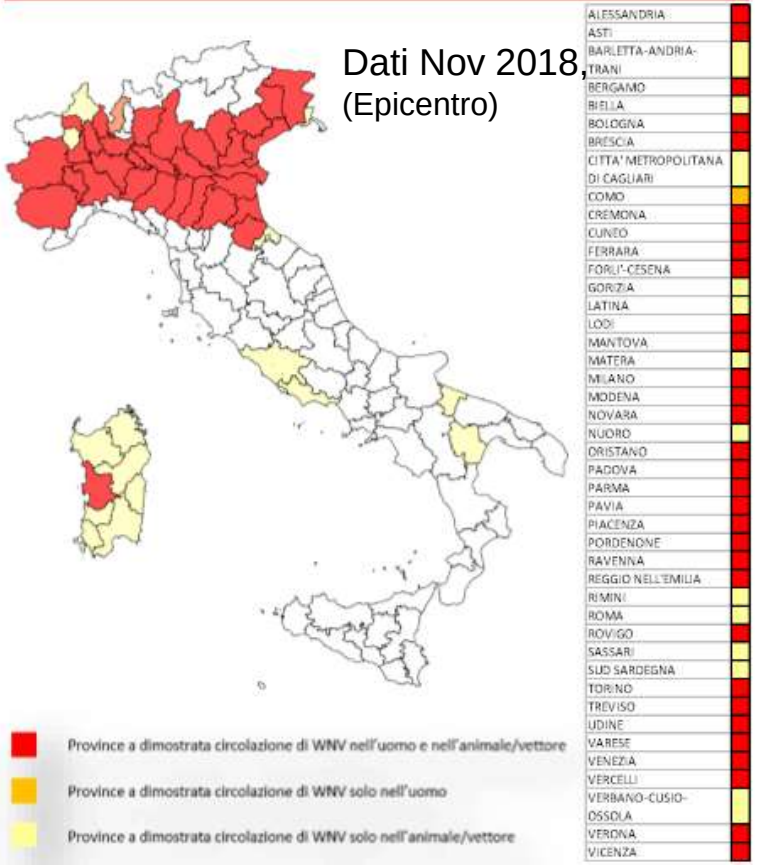


Figura 2. *Distribuzione dei casi umani di malattia da WNV nell'Unione Europea*

Al 8 novembre 2018 nell'Unione Europea sono stati segnalati 1.489 casi umani di infezione da WNV, 569 in Italia, 309 in Grecia, 276 in Romania, 214 in Ungheria, 53 in Croazia, 24 in Francia, 20 in Austria, 15 in Bulgaria, 3 in Slovenia, 5 nella Repubblica Ceca e 1 a Cipro. Sono stati inoltre segnalati 534 casi umani nei paesi limitrofi (Fonte: ECDC 2018).

arbovirus

Virus USUTU

Flavivirus, simile e parzialmente creossreattivo con West Nile.
Presente in Italia dal 2009, sia in volatili che alcuni casi umani.

I due virus differiscono sostanzialmente per il loro impatto sulla sanità pubblica. USUV sembra avere una maggiore mortalità nei volatili, ma la sua capacità di indurre forme cliniche neuro-invasive sembra essere limitata, anche se la popolazione (valle del Po) ha livelli di sieroprevalenza simili a quelli di West Nile.
Nel 2018 sono stati segnalati 9 casi di infezione umana, di cui 2 neuroinvasivi.

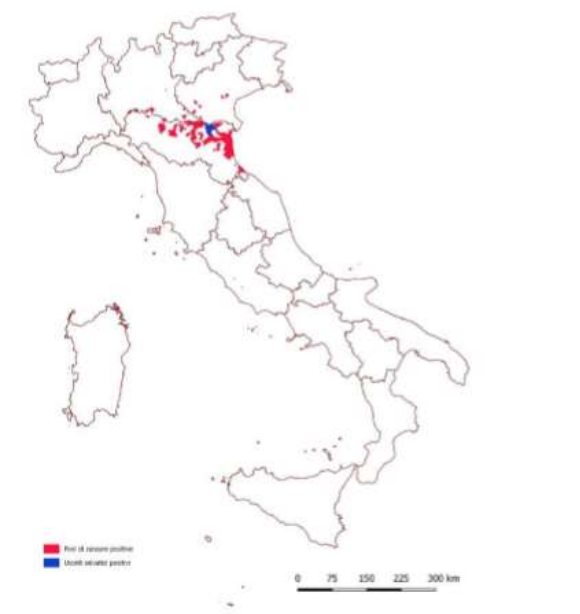


Figura 11 . Distribuzione geografica dei pool di zanzare ed uccelli risultati positivi nei confronti di USUTUV-2018

Piano nazionale integrato di prevenzione, sorveglianza e risposta ai virus West Nile e Usutu - 2019

Al fine di prevenire la trasmissione dell'infezione da WNV mediante trasfusione di sangue ed emocomponenti e il trapianto di organi, cellule e tessuti, nelle aree affette si introduce quale maggiore misura preventiva l'esecuzione del test WNV NAT in singolo su un campione di sangue del donatore.

Virus Chikungunya

E' un Alfavirus (togavirus), trasmesso da zanzare. La prima epidemia è stata descritta nel 1952 in Tanzania (in lingua Makonde "contorce" – per le artralgie).
Incubazione 2-5 giorni, sintomi simil-influenzali con febbre alta, brividi, cefalea, nausea, vomito ed artralgie (movimenti molto limitati, i pazienti tendono a rimanere immobili). Si può sviluppare anche un esantema pruriginoso. Risoluzione spontanea in pochi giorni, ma dolori articolari possono persistere per mesi. Rare le complicanze più gravi (emorragiche, o neurologiche, soprattutto in bambini). Raramente la chikungunya può essere fatale, soprattutto in soggetti anziani con patologie preesistenti.

Malattia endemica in alcune parti dell'Africa, e dell'Asia, con focolai epidemici (India, 2006: 1.25 milioni di casi; isole Reunion, 2005 204.000 casi, pari ad 1/3 della popolazione).

In passato chikungunya è stata diagnosticata in viaggiatori provenienti da aree epidemiche, ma negli ultimi anni ci sono stati diversi focolai epidemici di trasmissione autoctona.

Fra Luglio e Settembre 2007 in provincia di Ravenna una epidemia con un totale di 214 casi (1 morto). L'analisi filogenetica suggerisce l'origine asiatica.

Ottobre 2014: 5 casi in Francia, trasmissione autoctona.

Settembre 2017: > 200 casi in Lazio e > 50 in Calabria, con trasmissione autoctona

Il vettore (soprattutto Aedes aegipti e A. albopictus) è ormai diventato residente nelle nostre aree

Virus della febbre dengue

Flavirus trasmesso da zanzare, diffuso nella fascia tropicale

4 sierotipi

Il virus moltiplica in monociti e forse endotelio vascolare. Dopo una incubazione di 4-8 giorni, si manifesta la “febbre dengue” (malessere, febbre, mal di testa, artralgia, nausea, vomito, a volte esantema) che guarisce spontaneamente.

La forma grave della malattia (dengue emorragica) ha una mortalità fino al 10%. Si manifesta in un numero limitato di persone, quando vengono infettate una seconda volta con un sierotipo diverso da quello dell’infezione primaria.

Gli anticorpi esistenti potenziano la replicazione virale

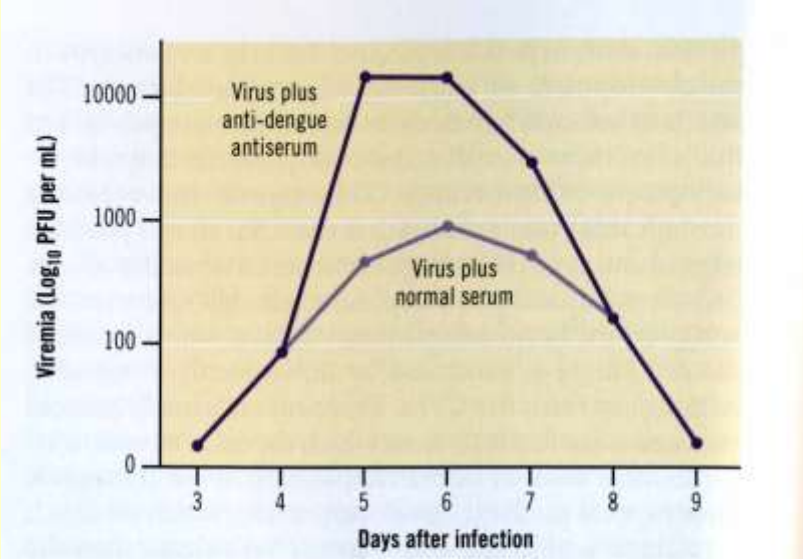


FIGURE 7.7 The replication of dengue virus is enhanced by antibody. A pair of monkeys were treated with either human antiserum against dengue virus or a control serum and 15 minutes later were infected by a subcutaneous dose of dengue virus type 2. The subsequent course of viremia shows that the antibody enhanced the infection. Similar results were obtained in four additional experiments. After Halstead SB. In vivo enhancement of dengue virus infection in rhesus monkeys by passively transferred antibody. *Journal of Infectious Diseases* 1979, 140: 527–533, with permission.

arbovirus

Si stimano, annualmente, +50.000.000 di casi di febbre dengue e 300.000 di dengue emorragica.

PATOGENESI

Dopo la prima infezione si formano anticorpi specifici verso quel sierotipo. In una successiva infezione con un sierotipo diverso, gli anticorpi si legano al virus ma non lo neutralizzano. La porzione Fc dell'anticorpo legato al virus si attacca al recettore per Fc presente sui monociti. L'ingresso del virus nella cellula attraverso questa via aumenta la capacità infettante. L'infezione di un maggior numero di monociti causa maggiori quantità di citochine in circolo, con conseguente danno vascolare, shock ed emorragie.

NB
Questo fenomeno, chiamato "Antibody-Dependent Enhancement" (ADE), si può verificare in diverse infezioni virali (es. influenza, HIV, ecc.) o per risposta anticorpale scarsa, o per la variabilità genetica virale

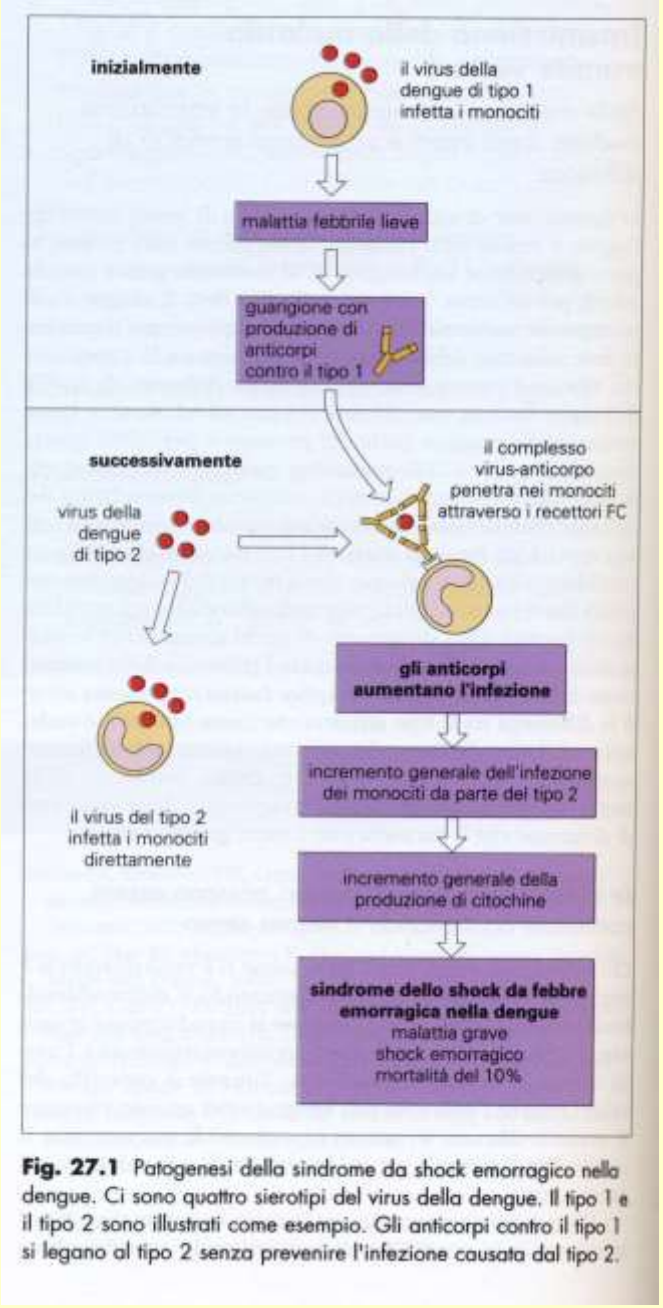


Fig. 27.1 Patogenesi della sindrome da shock emorragico nella dengue. Ci sono quattro sierotipi del virus della dengue. Il tipo 1 e il tipo 2 sono illustrati come esempio. Gli anticorpi contro il tipo 1 si legano al tipo 2 senza prevenire l'infezione causata dal tipo 2.

Virus Zika (Flavivirus)

Isolato nel 1947, da una scimmia e poi da zanzare. Da allora, sono stati riportati solo raramente casi umani (in tutto una ventina di casi in Africa/Asia, nonostante tracce sierologiche di infezione nella popolazione umana). La prima epidemia è stata descritta in Micronesia (isola Yap), dove sono stati infettati più del 70% degli abitanti (congiuntivite, rash, artralgia). Nel 2013 l'infezione si è diffusa alla Polinesia Francese ed a varie isole del Pacifico.

Nel 2015 l'epidemia (di derivazione asiatica) si è sviluppata in SudAmerica e nel solo Brasile si stima siano state infettate +1.300.000 di persone. Finora in Europa ci sono stati casi importati, ma è possibile che in futuro ci sia trasmissione autoctona (A. albopictus)

Paesi con Trasmissione Attiva di Zika (Maggio 2016)

arbovirus

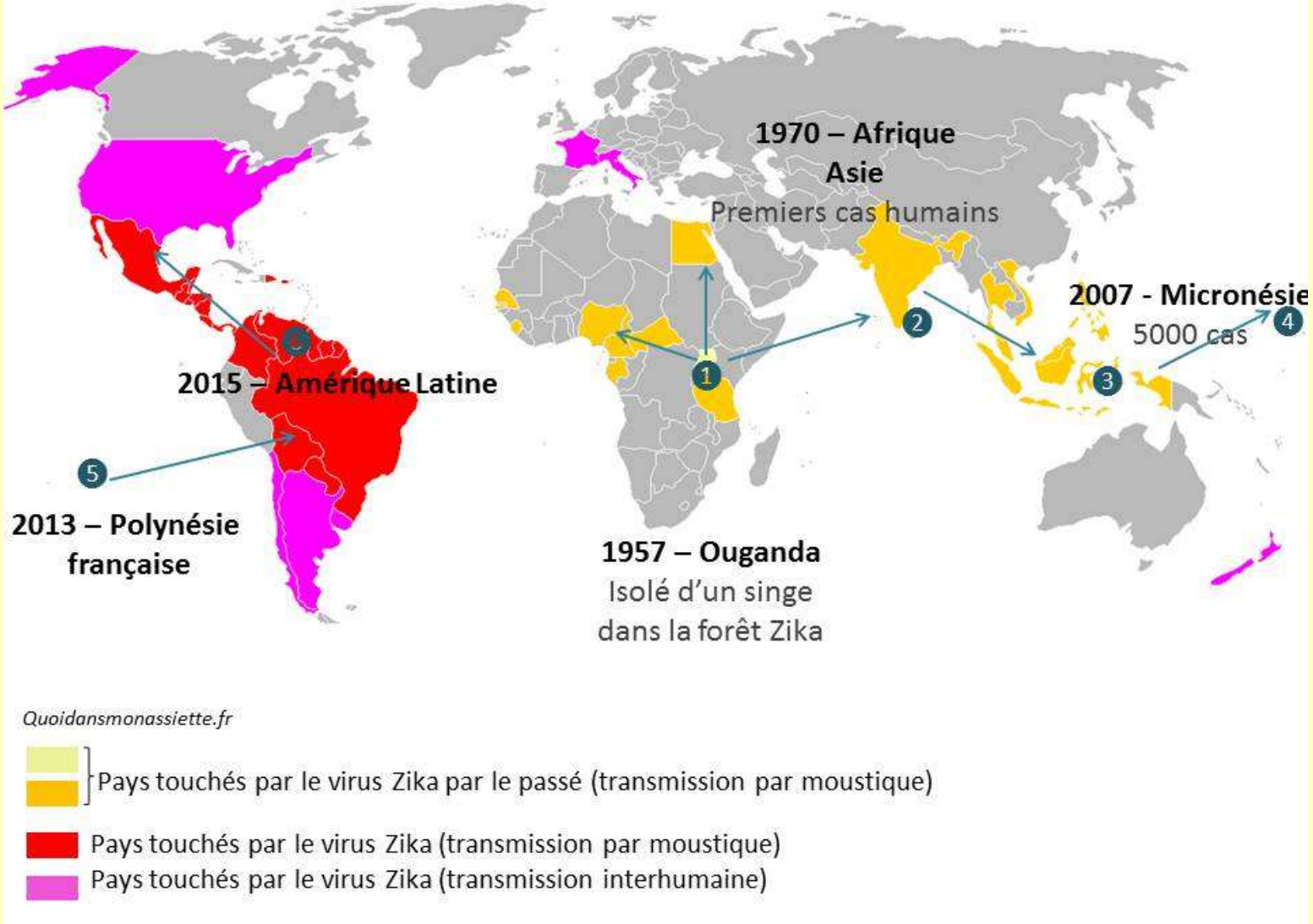
Virus Zika (Flavivirus)

Trasmesso da Aedes aegypti. Causa inf. asintomatiche (80%) o malattia febbrile autolimitante (5-7 giorni, possibile rash, artralgia, congiuntivite, mialgia).

E' possibile trasmissione transplacentare, con infezione fetale e gravi danni nello sviluppo del SNC (microcefalia). Si ignora la frequenza di trasmissione materno-fetale.

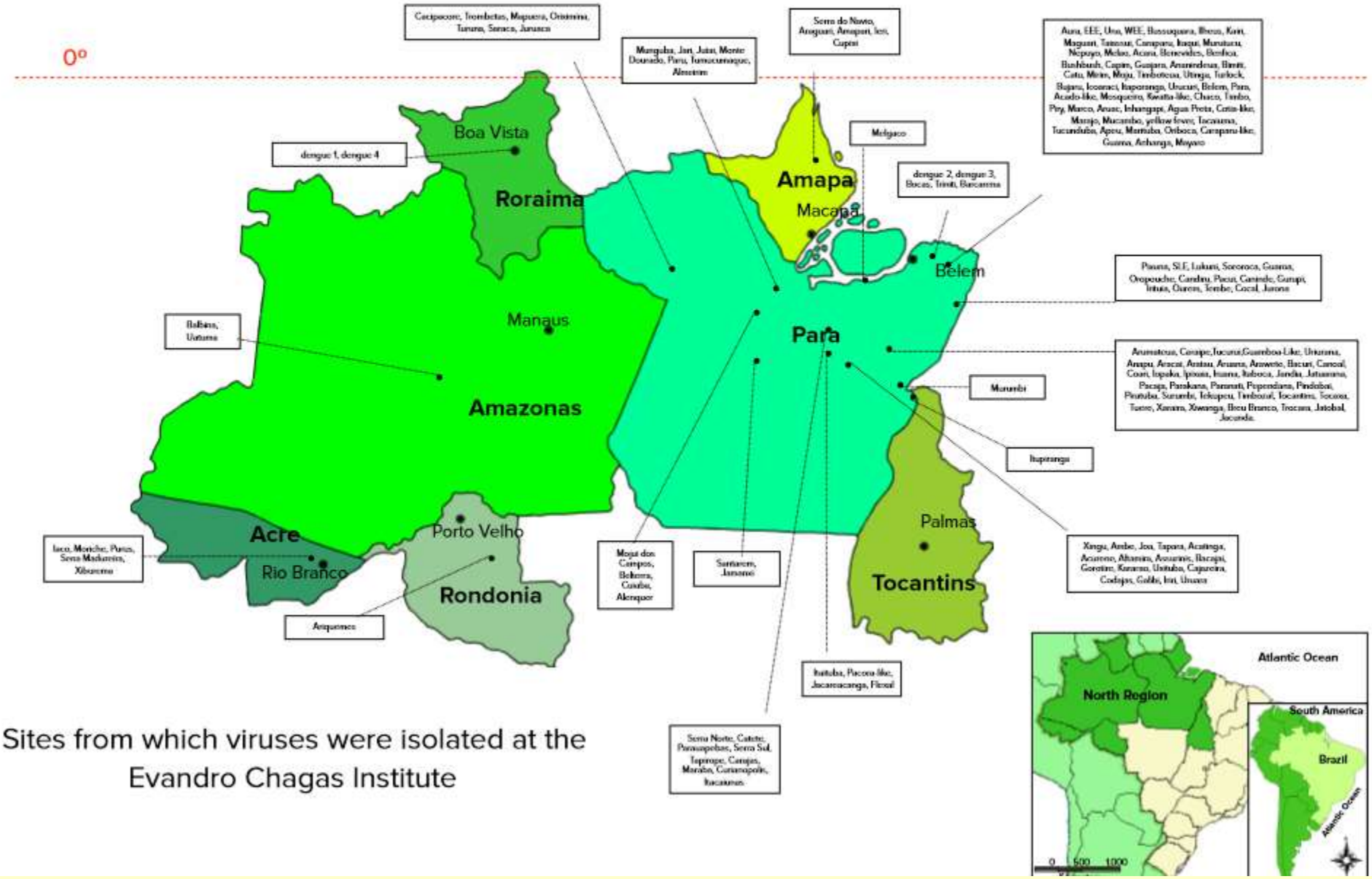
Possibile anche una associazione (rara) con sindrome di Guillain–Barré (radicolopolinevrite acuta con paralisi, su probabile base autoimmune/mimetismo molecolare

Carte de répartition des pays touchés par le virus Zika et sa diffusion



The Amazon North Region of Brazil

Home to 183 Arthropod-borne and Other Vertebrate Viruses



Sites from which viruses were isolated at the Evandro Chagas Institute