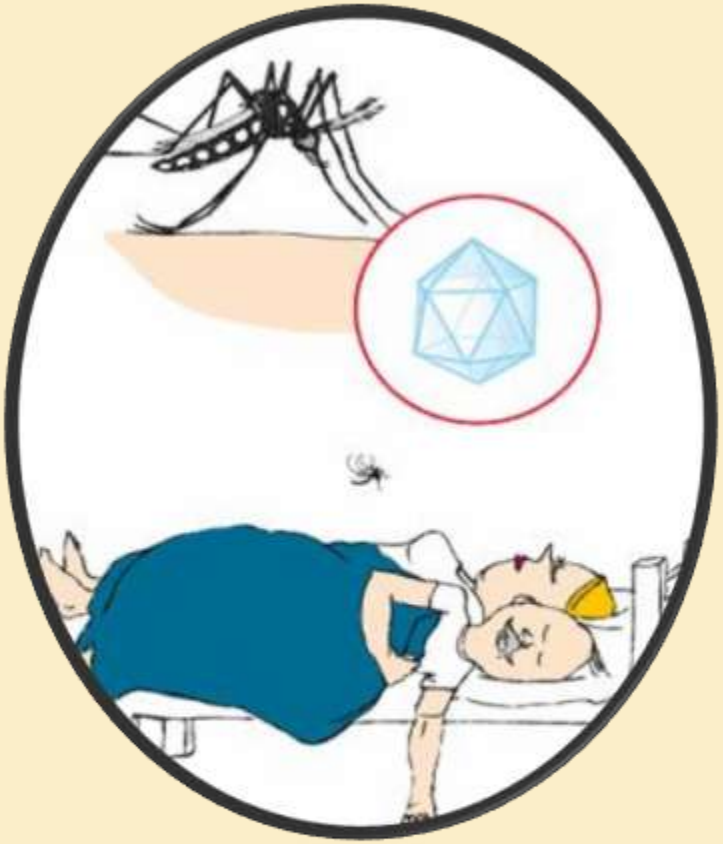
ARBOVIRUS



ARBOVIRUS

Gruppo *ecologico*, in base alle modalità di trasmissione, non tassonomico classico.

Include virus dei vertebrati trasmessi da insetti ematofagi (ARthropod BOrn VIRUSes).

Definizione WHO:

"Viruses maintained in nature principally, or to an important extent, through biological transmission between susceptible vertebrate hosts by haematophagus arthropods or through transovarian and possibly venereal transmission in arthropods."

ARBOVIRUS

Sono tutti virus a RNA appartenenti a diverse FAMIGLIE.

Gruppi con tipi di genomi e strategie replicative: ciò suggerisce che la strategia di trasmissione arthropod-borne si sia evoluta molte volte durante l'evoluzione dei virus a RNA.

1. **Togaviridae [ssRNA(+)(E)]: *Alphavirus* (Sindbis virus, Chikungunya virus, EEE virus, WEE virus, VEE virus, Ross River virus, O'nyong'nyong virus)**
2. **Bunyaviridae [ssRNA(-)(E)]: *Bunyavirus*, *Phlebovirus*, *Nairovirus*, *Hantavirus* (Sandfly Fever, Rift Valley Fever, Crimean-Congo Haemorrhagic Fever)**
3. **Flaviviridae [ssRNA(+)(E)]: *Flavivirus* (Yellow Fever, Dengue, Japanese Encephalitis)**
4. **Reoviridae [dsRNA(+)(N)]: *Orbivirus* (Russian tick fever), *Coltivirus* (Colorado tick fever)**
5. **Rhabdoviridae [ssRNA(-)(E)]: *Vesiculovirus* (vedi Rhabdoviridae)**

NB - L'unico arbovirus a **DNA** noto è **l'African swine fever virus** (Asfarviridae: Asfarvirus). L'estrema scarsità di DNA arbovirus suggerisce che la maggiore plasticità genica e alto tasso di mutazione dei virus a RNA ha consentito loro di adattare cicli di replicazione in diversi ospiti (vertebrati e invertebrati).

ARBOVIRUS: caratteristiche

Sono trasmessi tra ospiti vertebrati attraverso la puntura di vettori ematofagi , quali mosche, zanzare e zecche.

Gli arbovirus possono essere trasmessi VERTICALMENTE (nel vettore, da femmina infettata a progenie sia maschile che femminile), o ORIZZONTALMENTE (nel vettore per via sessuale, da maschio infettato verticalmente a femmina; oppure per via orale da femmina infettata a ospite vertebrato durante la suzione di sangue).

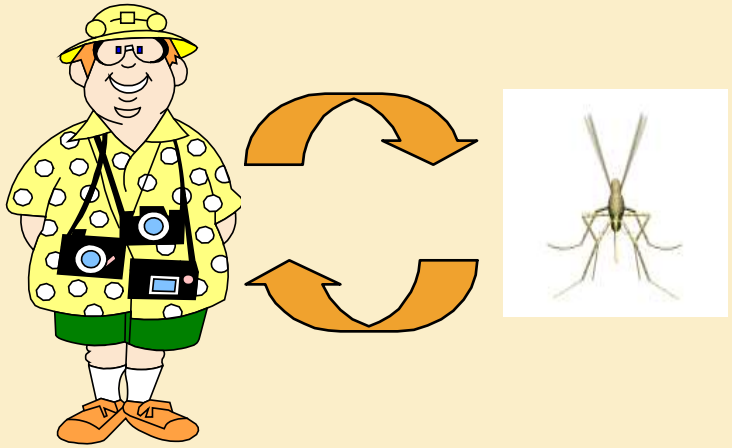
La trasmissione all'ospite vertebrato si verifica quando il vettore dopo un pasto viremico si infetta nel tratto alimentare: da qui il virus diffonde nel vettore e replica al suo interno (incluse le ghiandole salivari). Al successivo pasto il vettore inietta la saliva infetta nel nuovo ospite vertebrato.

Gli Arbovirus quindi DEVONO replicare nel vettore artropode per poter essere trasmessi.

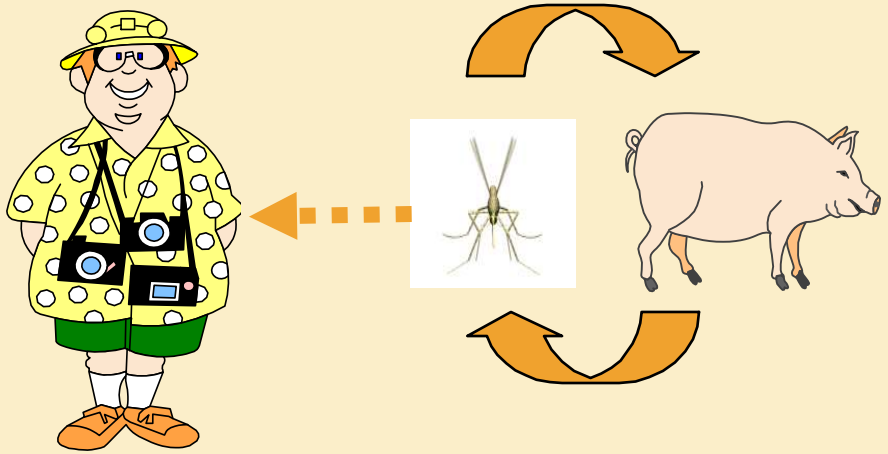
Gli artropodi principalmente interessati sono mosca, zanzara, zecca. Ma possono essere vettori anche: ape, vespa, blatta, cimice, formica, pappatacio o flebotomo, tafano, pidocchio, pulce, ragno, scorpione.

ARBOVIRUS - Ciclo

- **Uomo - artropode - uomo**
  - **Es: dengue, urban yellow fever**
  - **Il reservoir può essere l'uomo o il vettore artropode.**
  - **Nel vettore può avvenire trasmissione transovariale.**



- **Animale - artropode - uomo**
  - **Es: Japanese encephalitis, EEE, WEE, jungle yellow fever.**
  - **Il reservoir è un animale.**
  - **Il virus viene mantenuto in natura da un ciclo di trasmissione animale-insetto. L'uomo può essere accidentalmente infettato.**



- **In alcuni arbovirus si verificano entrambi i cicli (febbre gialla).**

Vettori Artropodi più comuni

- **Zanzare: Chikungunya, dengue, febbre gialla, EEE, WEE, VEE, Japanese encephalitis, ecc.**
- **Zecche: Crimean-Congo haemorrhagic fever, varie encefaliti da zecche, ecc.**
- **Mosche: Sicilian sandfly fever, Rift valley fever.**

Aedes Aegypti

Culex Mosquito

Assorted Ticks

Phlebotomine Sandfly

Reservoirs Animali

L'ospite vertebrato naturale è solitamente 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).

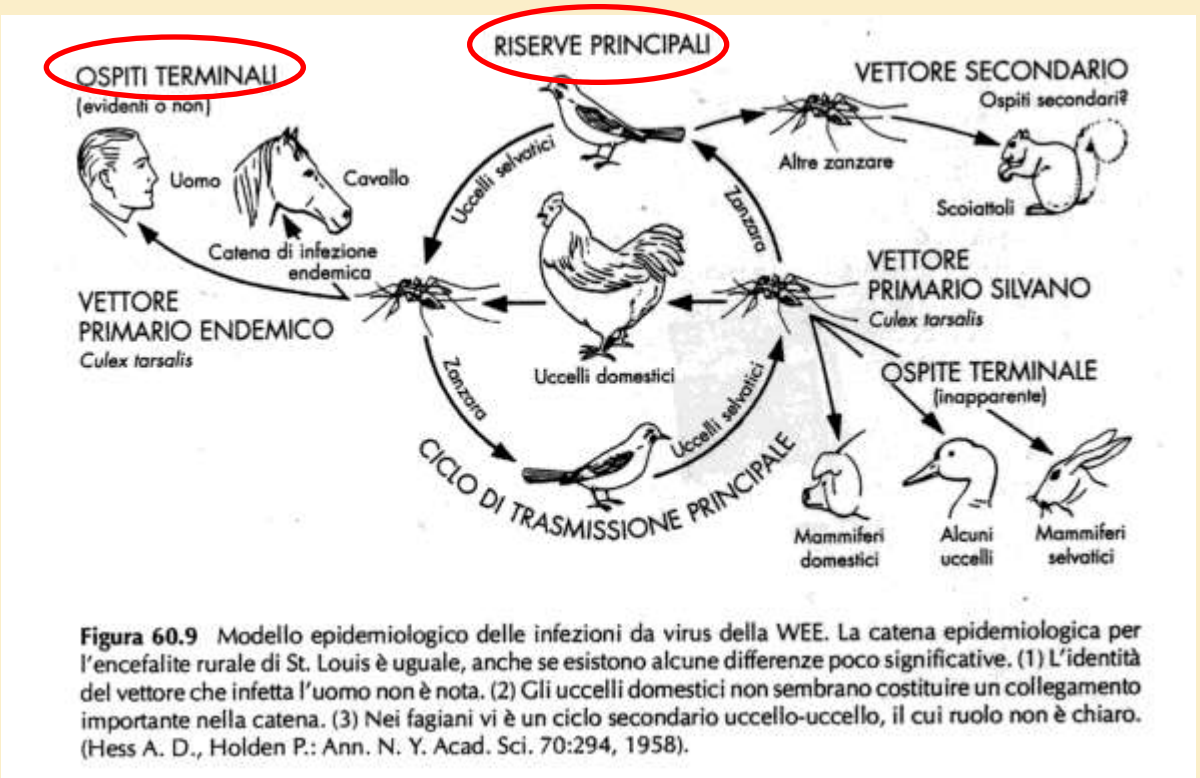


Figura 60.9 Modello epidemiologico delle infezioni da virus della WEE. La catena epidemiologica per l'encefalite rurale di St. Louis è uguale, anche se esistono alcune differenze poco significative. (1) L'identità del vettore che infetta l'uomo non è nota. (2) Gli uccelli domestici non sembrano costituire 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).

Reservoirs noti:

Uccelli	**Japanese encephalitis, St Louis encephalitis, EEE, WEE**
Maiali	**Japanese encephalitis**
Scimmie	**Yellow Fever**
Roditori	**VEE, Russian Spring-Summer encephalitis**

PATOGENESI

Per essere trasmesso, il virus deve moltiplicarsi nel vettore!

Gli Arbovirus replicano sia nel vettore che nel vertebrato.

Nell'insetto vettore → infezione cronica persistente con rilascio di progenie virale.

Nel vertebrato → lisi cellulare e rilascio di progenie.

- **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.**

PATOGENESI

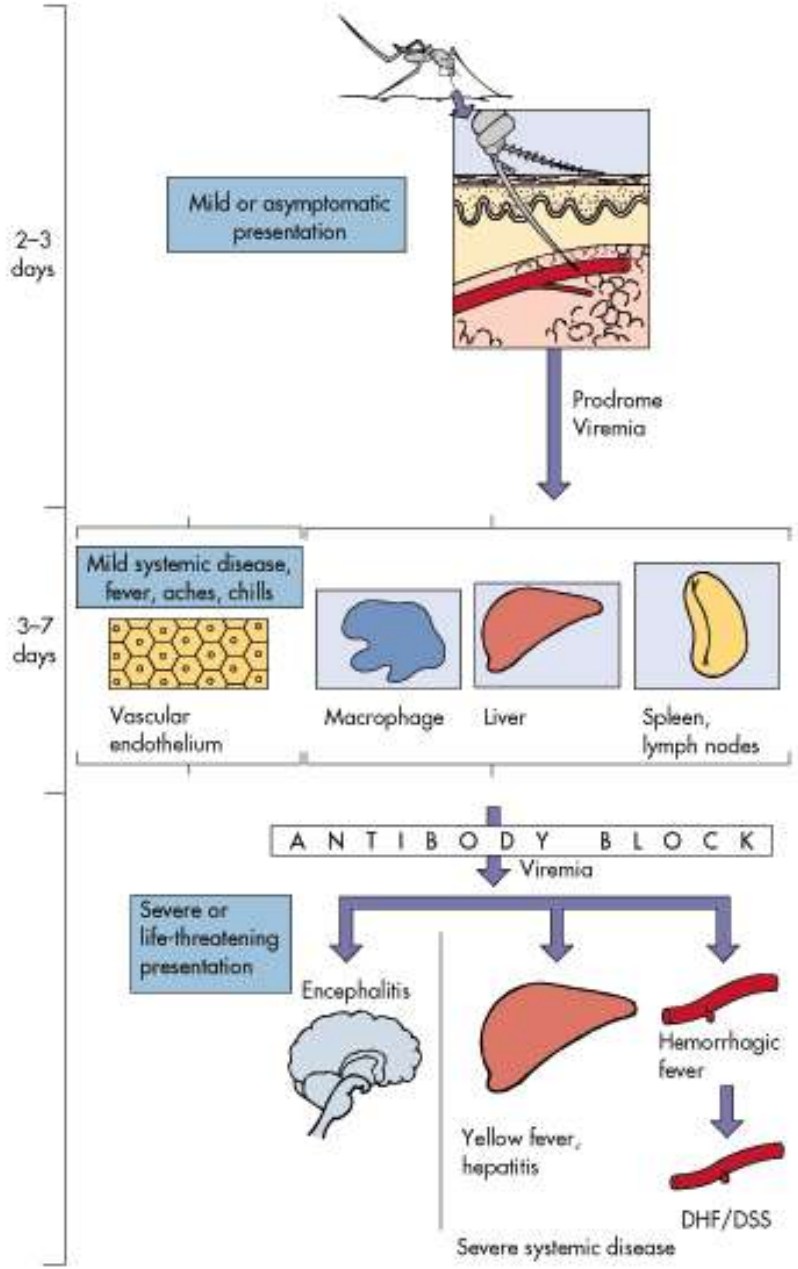
Quando un vettore punge il vertebrato, l'insetto deposita il virus direttamente nel circolo linfatico o sanguigno → moltiplicazione nel sistema reticolo-endoteliale (endotelio, macrofagi, fegato, milza).

Molte infezioni si arrestano a questa fase.

Quelle più gravi → viremia secondaria → organi bersaglio:

- **SNC → encefalite**
- **Pelle → esantema, a volte emorragico**
- **Articolazioni, muscoli → artrite, miosite**
- **Fegato, reni → epatite, nefrite**

ARBOVIRUS: INFEZIONE



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

L'infezione nell'uomo ha tipico andamento BIFASICO:

1^ fase: può essere asintomatica o subclinica. Di solito febbre e rash, sintomi simil-influenzali, rosolia o infezioni enteriche. La > parte delle infezioni si limita a questa fase.

2^ fase: nelle infezioni più gravi, la risposta non riesce a bloccare il virus e la replicazione continua nel sistema reticolo-endoteliale → viremia secondaria → organi bersaglio: SNC, ecc. → febbre emorragica, encefalite con elevata mortalità.

L'IMMUNITÀ originata è tipo-specifica, e permanente.

Nel caso della Dengue, la reinfezione con un ceppo diverso può causare la **febbre Dengue emorragica** (**DHF**), che può evolvere il **sindrome da shock Dengue** (**DSS**), per la perdita di liquidi dall'apparato vascolare.

ARBOVIRUS - INFEZIONE

	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	+	+			

- **Virus causa di Encefalite:**

  St Louis encephalitis, WEE, EEE, Japanese encephalitis.

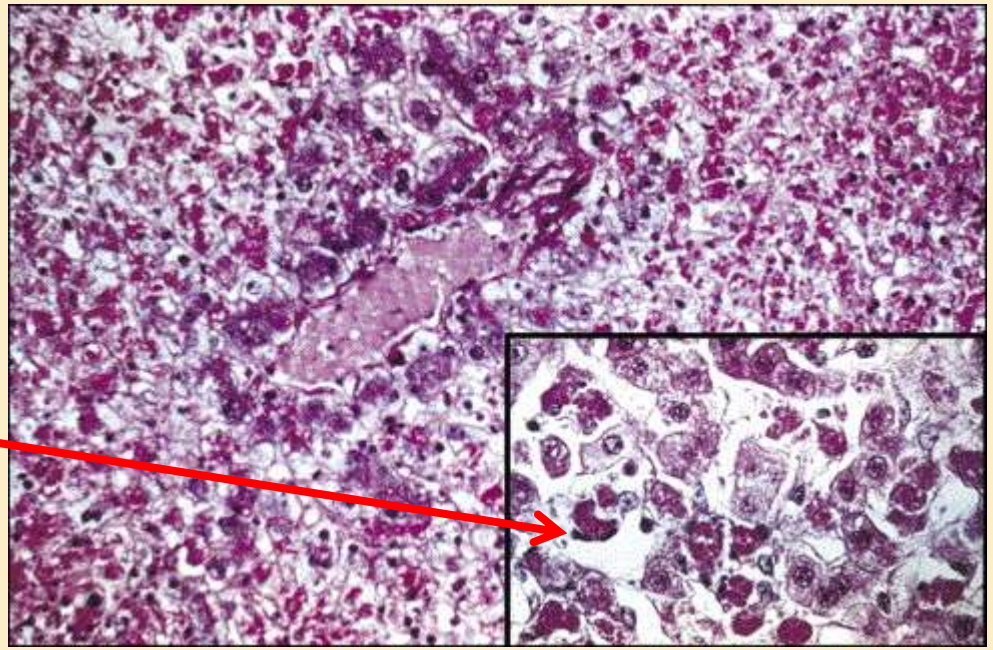
- **Virus causa di Febbri emorragiche:**

  Febbre gialla, Dengue, Crimean-Congo haemorrhagic fever.

MECCANISMI PATOGENETICI

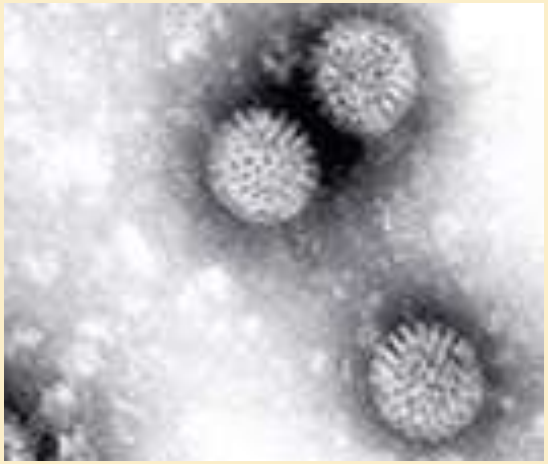
Sono virus CITOLITICI, instaurano infezioni sistemiche e diffondono mediante viremia.
Buoni induttori di IFN (responsabile dei sintomi simil-influenzali).

Es: degenerazione eosinofila degli epatociti infettati da yellow fever virus (*Flavivirus):* 'Councilman bodies' che riflettono la morte cellulare per apoptosi.



I *Flavivirus* infettano i monociti-macrofagi, e gli Ab possono potenziare l'infezione promuovendo il legame ai recettori Fc presenti sui macrofagi (fenomeno ADE).

TOGAVIRIDAE



Genoma ssRNA(+) (10-12 Kb).

Capside icosaedrico con envelope (65-70 nm).

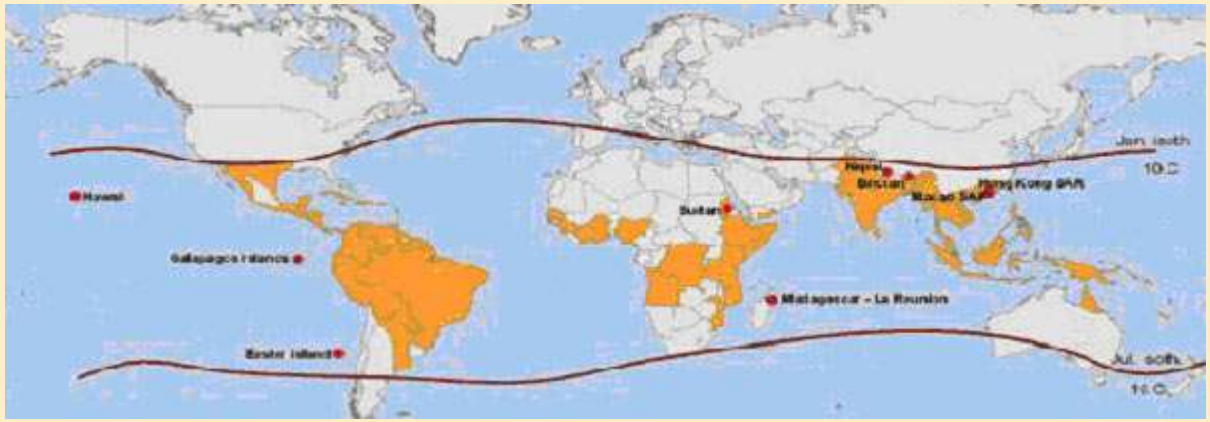
Comprende i generi:

1. ***Alphavirus*, che include le specie: Sindbis virus, Chikungunya virus, EEE virus, WEE virus, VEE virus, Ross River virus, O'nyong'nyong virus**

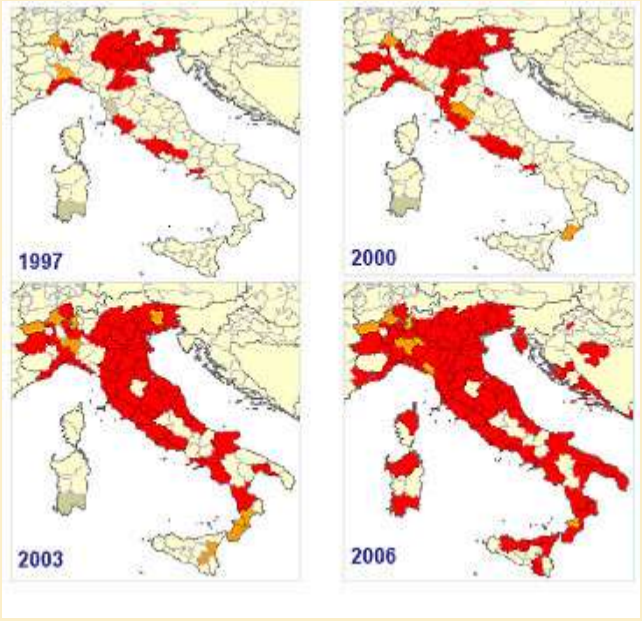
2. ***Rubivirus*, specie Rubella virus (NON Arbovirus, vedi capitolo TOGAVIRUS)**

CHIKUNGUNYA VIRUS

Malattia con **sintomi simil-influenzali**: febbre alta, cefalea, stanchezza e, soprattutto, infiammazione delle **articolazioni** con importanti dolori che talora costringono il paziente ad assumere una posizione piegata nel tentativo di alleviare la sofferenza (in swahili, “chikungunya” significa "ciò che curva" o "**contorce**"). In molti casi presenti manifestazioni cutanee maculopapulari pruriginose, a volte di tipo **emorragico benigno** (petecchie, ecchimosi, epistassi, gengivorragie).
Principali vettori: **Aedes albopictus** (“zanzara tigre”) e **Aedes aegypti**.

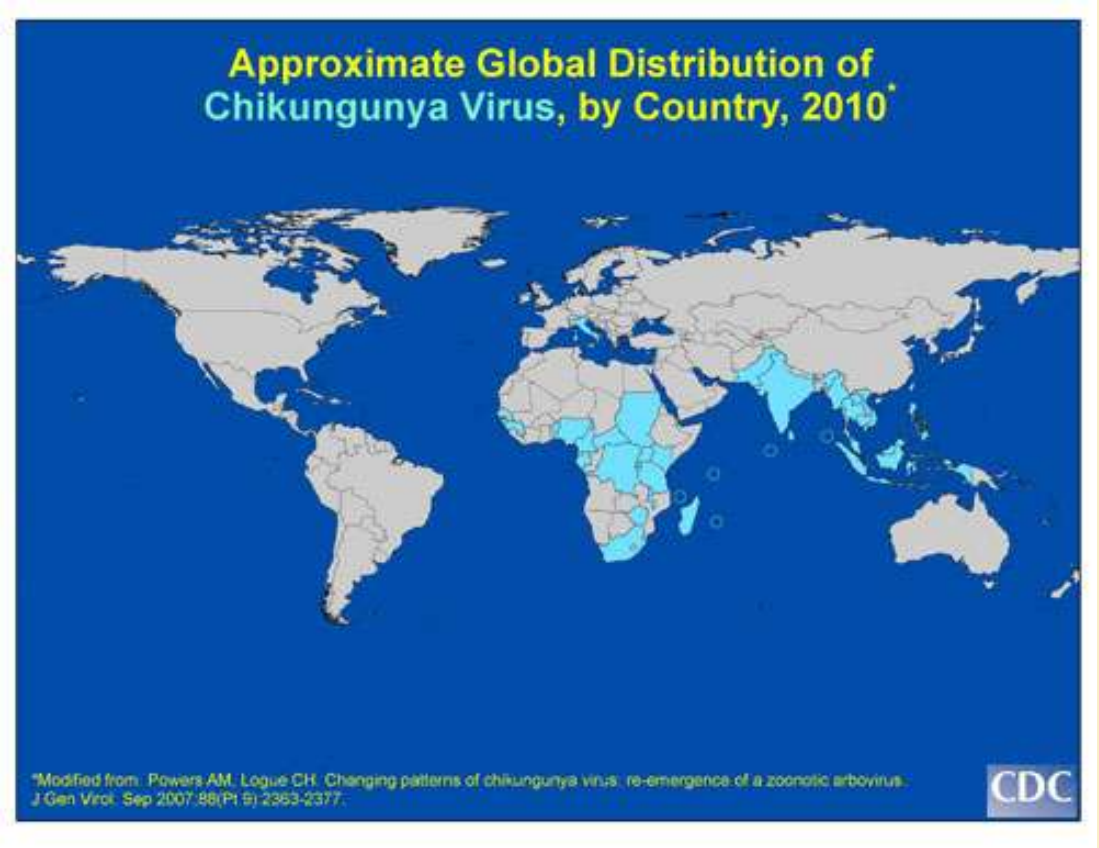


*Paesi in cui è diffuso il rischio di malattie trasmesse da zanzare del genere **Aedes***



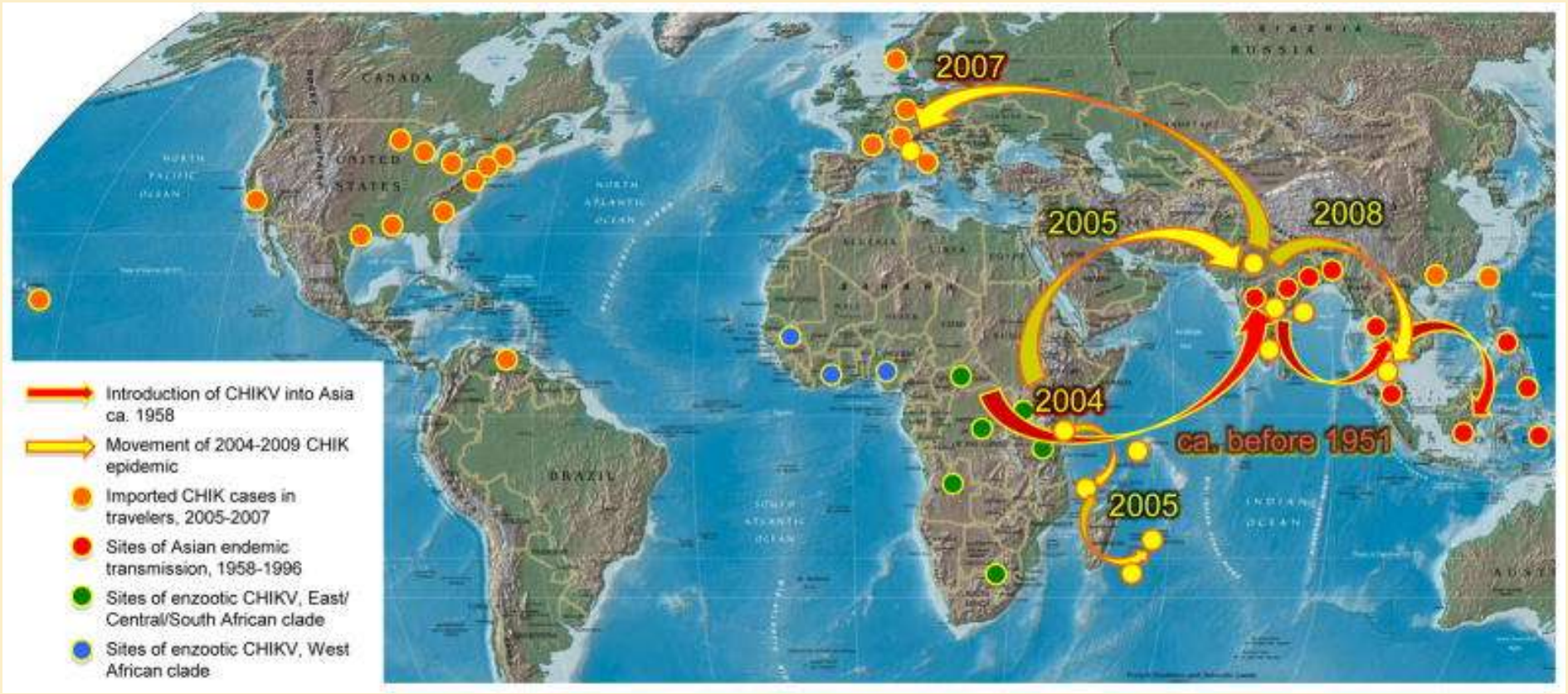
Diffusione della zanzara tigre in Italia

CHIKUNGUNYA VIRUS

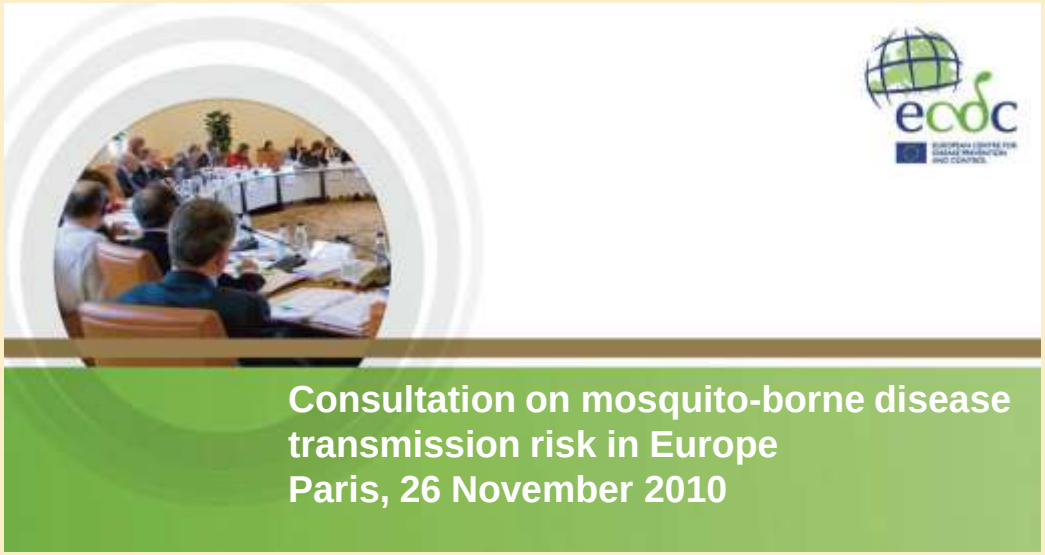


Isolato nel 1953 in Tanzania (paziente con febbre).
Diffuso poi a molte aree di Asia, Africa e recentemente Europa.
La febbre Chikungunya è diagnosticata in base ai sintomi e ai test di laboratorio. Di solito infezione non fatale.
Non c'è trattamento specifico, la terapia è solo sintomatica.
Prevenzione: uso di repellenti per insetti, vestiti protettivi.

Trasmesso all'uomo dalle zanzare.
***Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (zanzara tigre).**



NB - In Italia (2007), la regione **Emilia Romagna** ha notificato un **focolaio epidemico** nella provincia di Ravenna.
I casi riportati al 4 settembre 2007 sono in tot **197**.
Due casi di malattia sono stati inoltre segnalati dalla Regione Lombardia, in soggetti che avevano soggiornato vicino a Ravenna.
Inoltre, il virus chikungunya è stato ritrovato nella zanzara *Aedes albopictus*.



… Since the outbreak of chikungunya in Italy in 2007, it has been acknowledged that Europe is vulnerable to transmission of 'tropical' arboviruses. The notifications of chikungunya in France showed the transmission potential for this arbovirus in other regions where *Aedes albopictus* is present. Dengue transmission proved the vector capacity of *Aedes albopictus* in Europe, even though it has been considered a less efficient vector than *Aedes aegypti*.

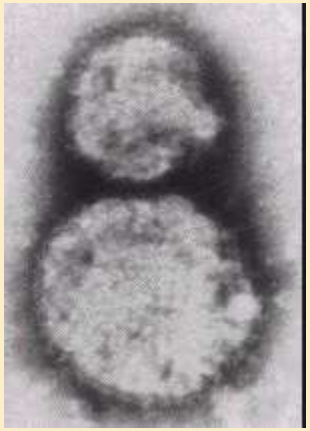
Since 2009 in the Emilia-Romagna region, Italy, an integrated West Nile Virus surveillance system including mosquitoes, birds, horses and humans has been in place. West Nile virus-positive birds were detected in week 19/2009, then horses and mosquitoes (weeks 29–30), and the first WNV-infected humans were observed in week 34. In 2010, mosquitoes, birds and horses were found WNV-positive in the Emilia-Romagna region, but later in the season than in 2009. No human cases were detected.

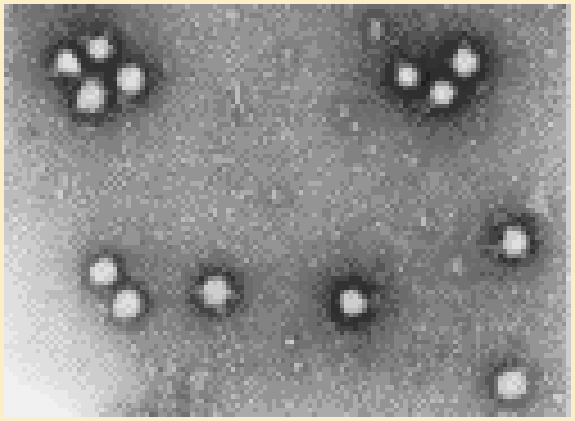
An increasing trend of dengue and chikungunya imported cases seemed to be apparent from 2008 and 2009 in Europe. The first figures of 2010 confirm this trend, and this is probably related to the ongoing dengue and chikungunya epidemics in endemic areas.

BUNYAVIRIDAE

Famiglia di virus ssRNA(-).

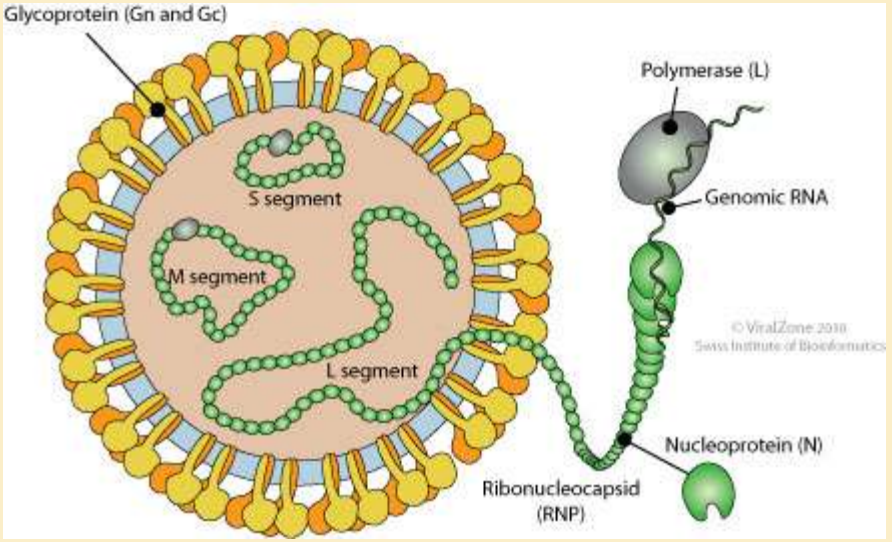
Virioni sferici con envelope (90-100 nm)(simili a Paramyxoviridae).





Generi *Bunyavirus*, *Phlebovirus*, *Nairovirus*, *Hantavirus* (Sandfly Fever, Rift Valley Fever, Crimean-Congo Haemorrhagic Fever)

Trasmissione attraverso artropodi (mosche, zecche, zanzare).
Gli hantavirus sono invece trasmessi con le feci dei topi.



L'incidenza delle infezioni è strettamente legata all'attività dei vettori (quindi ad es. quelle da zanzara sono più frequenti in estate).

BUNYAVIRIDAE - Malattie

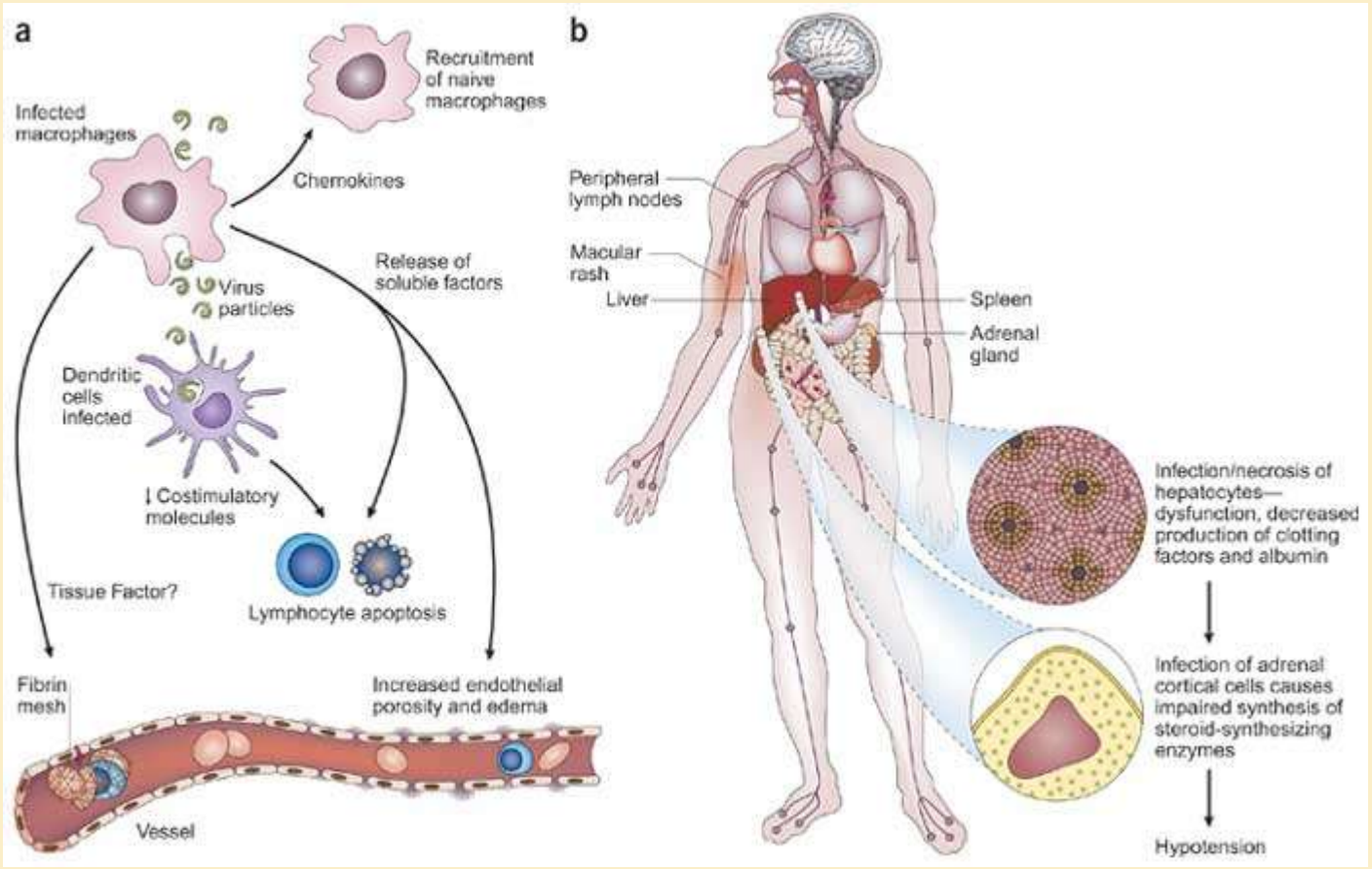
Febbre emorragica del Congo-Crimea: associata ad alti livelli di morbidità e mortalità.

Febbre emorragica da Hantavirus e Hantavirus polmonare: comune in Corea, Scandinavia, Russia, e America sud-occidentale, è associata a febbre alta, edema polmonare e mortalità del 55%.
Nel 1993 qualche centinaio di casi, con decine di morti (USA).
Alta potenzialità epidemica , pericolo di infezioni aeroportuali (carghi provenienti da zone endemiche).

Febbre del RIFT: identificata fin dal 1930: infezioni circoscritte di animali in varie zone dell'Africa. Nel 1977 appare per la prima volta in Egitto e causa una gravissima epidemia: 50% animali infettati e 200.000 uomini (600 morti). Presente fino al 1983; picchi stagionali (spariva con la stagione fredda), trasmesso con zanzare. Riapparso nel 1993.

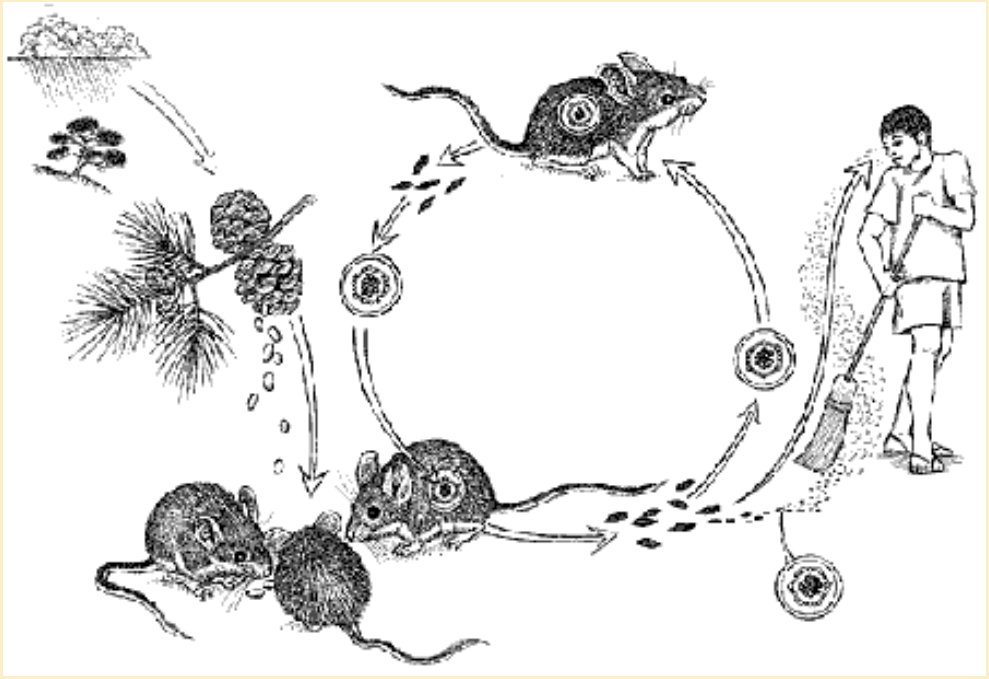
Data l'alta morbidità e mortalità delle infezioni, tali virus possono essere manipolati solo in laboratori con Biosafety level 4.

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) è causata da un Nairovirus (Bunyaviridae) trasmesso da zecche (tick-bone virus).



Descritta la prima volta in Crimea (1944) e in Congo (1956).

Incubazione 1-3 gg → sintomi simil-influenzali → confusione, agitazione, tachicardia, linfadenopatia → petecchie, emorragie, epistassi, letargia, danno epatico → mortalità 30%.



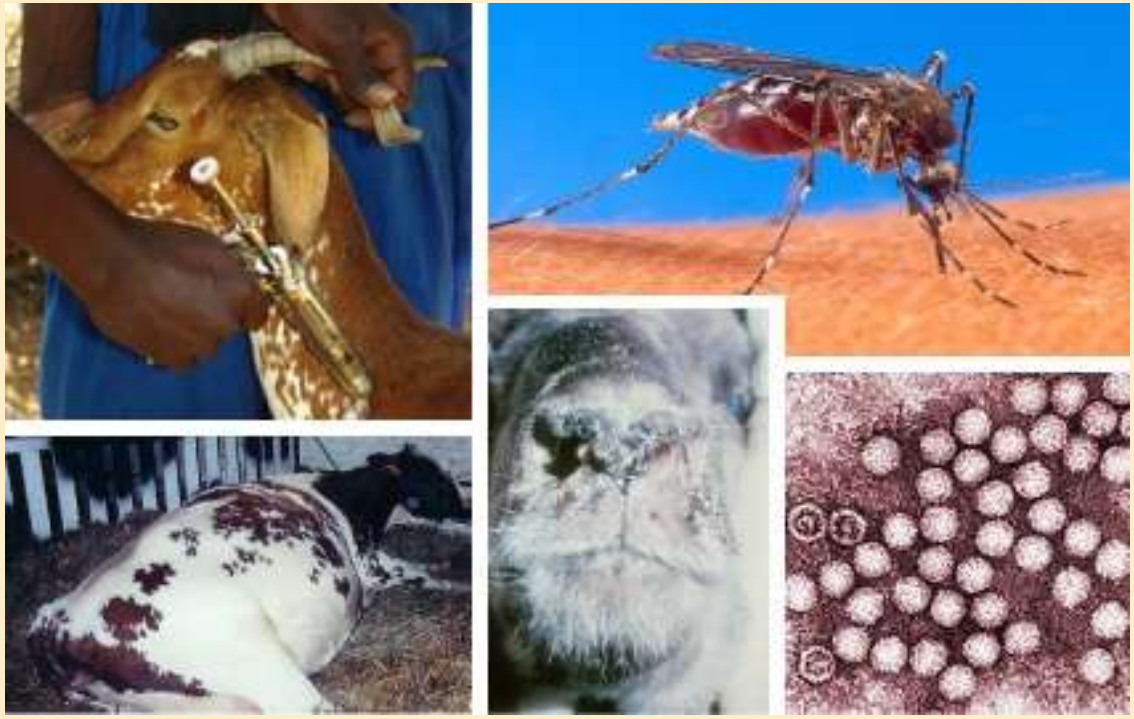
deer mouse
(*Peromyscus maniculatus*)

Gli HANTAVIRUS infettano i topi (soprattutto 'deer mice'), e vengono eliminati con feci e urine. Nel topo non danno malattia.
L'uomo si infetta inalando la polvere contaminata dalle deiezioni murine: ciò avviene soprattutto in chi lavora o pulisce ambienti chiusi (l'infezione non viene trasmessa da uomo a uomo).

Inizialmente sintomi simil-influenzali, poi rapida insorgenza di febbre, dolori mucolari, cefalea, nausea, vomito. Tosse secca. I sintomi progrediscono con aumento del ritmo respiratorio dovuto a versamento di liquido nei polmoni. Dal respiro corto si passa a emorragie interne e infine insufficienza respiratoria.

Rift Valley fever (RVF) virus appartiene al genere Phlebovirus della famiglia Bunyaviridae.

Identificato nel 1931 nelle pecore della Rift Valley (Kenia).
Nel 2000 ci sono stati i primi casi al di fuori dell'Africa.



Rift Valley fever (RVF) è una zoonosi che coinvolge soprattutto gli animali ma può essere trasmessa anche all'uomo, attraverso la puntura di zanzare (Aedes) o altri ematofagi.

Possibile trasmissione anche mediante manipolazione degli organi da animali infetti (macello).

FLAVIVIRIDAE

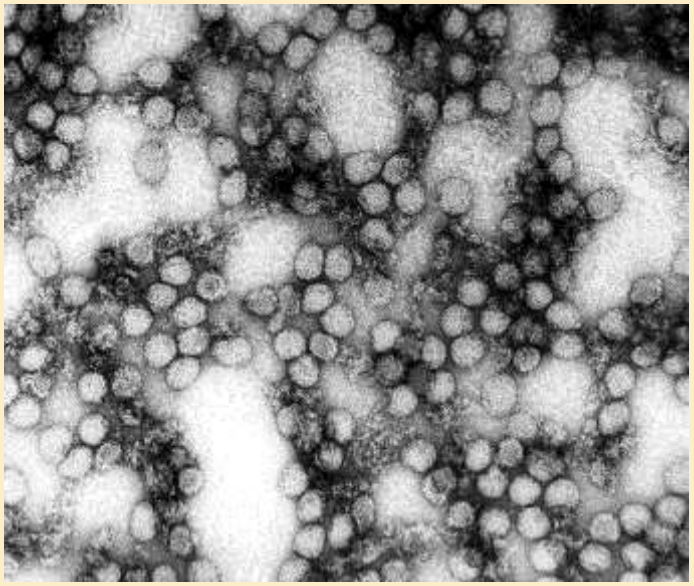
Famiglia di virus ssRNA(+) (9-12 Kb).

Virioni sferici con envelope (40-60 nm).

Arbovirus principalmente trasmessi con la puntura di zecche e zanzare.
La famiglia prende il nome dal virus della Febbre Gialla (*flavus* significa giallo in latino), una infezione che spesso causa ittero.

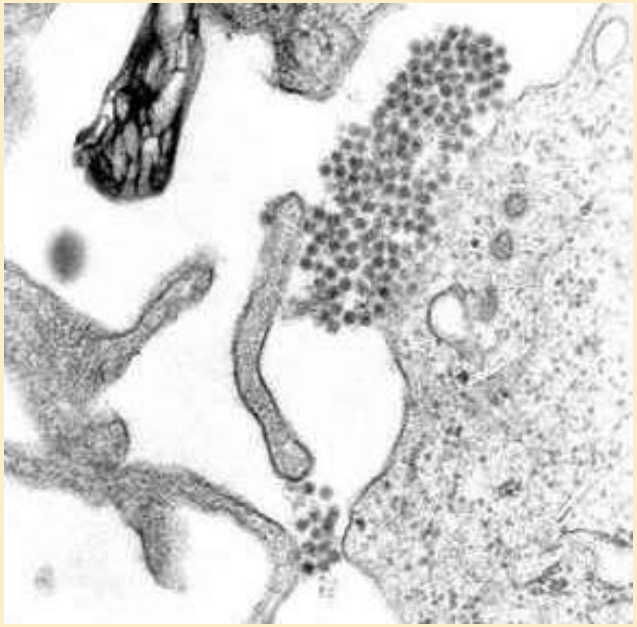
Le principali malattie causate dai Flavivirus includono:

- **Dengue fever**
- **Yellow fever**
- **Japanese encephalitis**
- **West Nile encephalitis**
- **Kyasanur Forest disease**
- **Murray Valley encephalitis**
- **St. Louis encephalitis**
- **Tick-borne encephalitis**
- **Hepatitis C (capitolo EPATITI)**



FLAVIVIRIDAE: Dengue fever

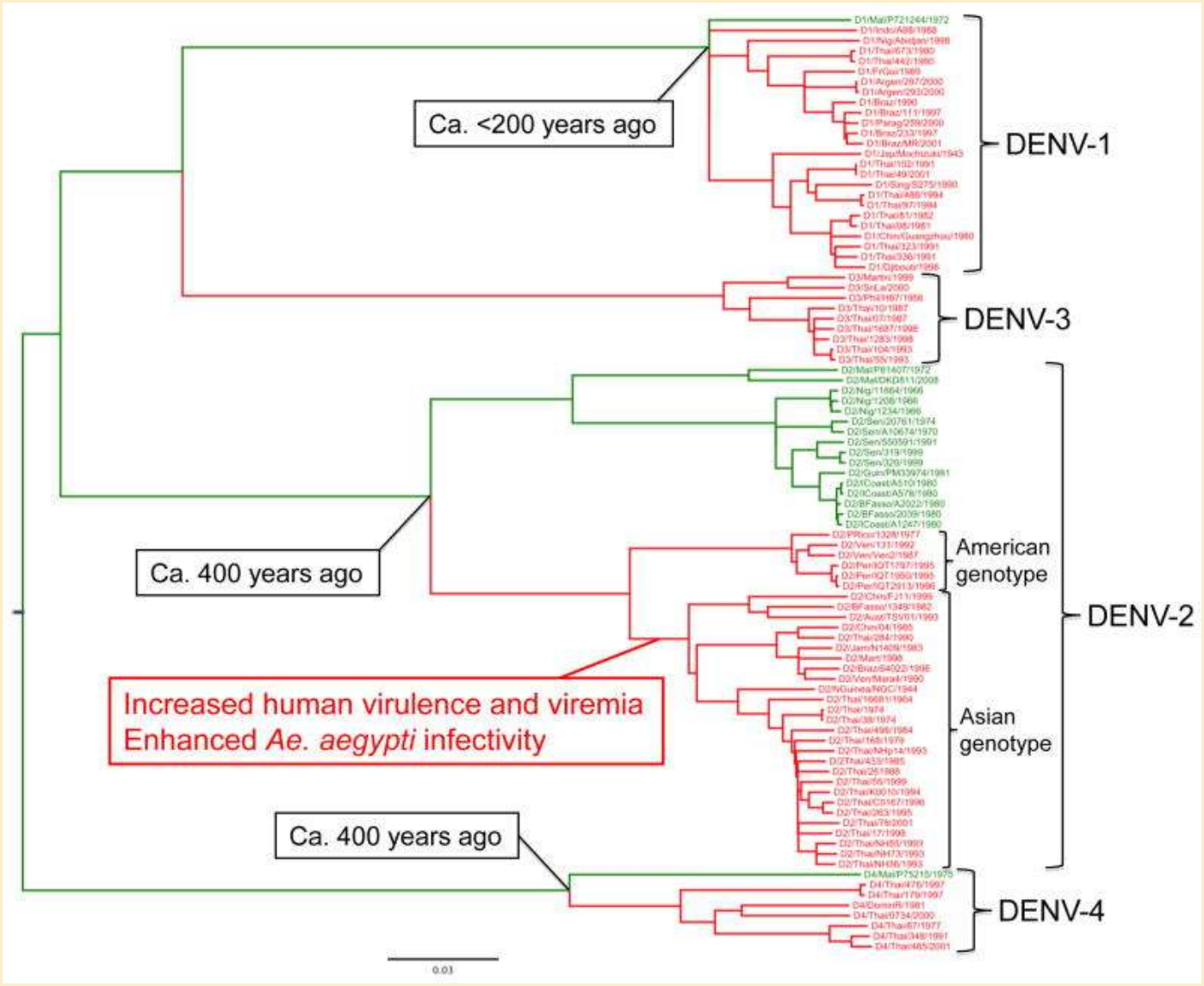
La dengue è la più importante arbovirosi umana, in termini di morbilità e mortalità.



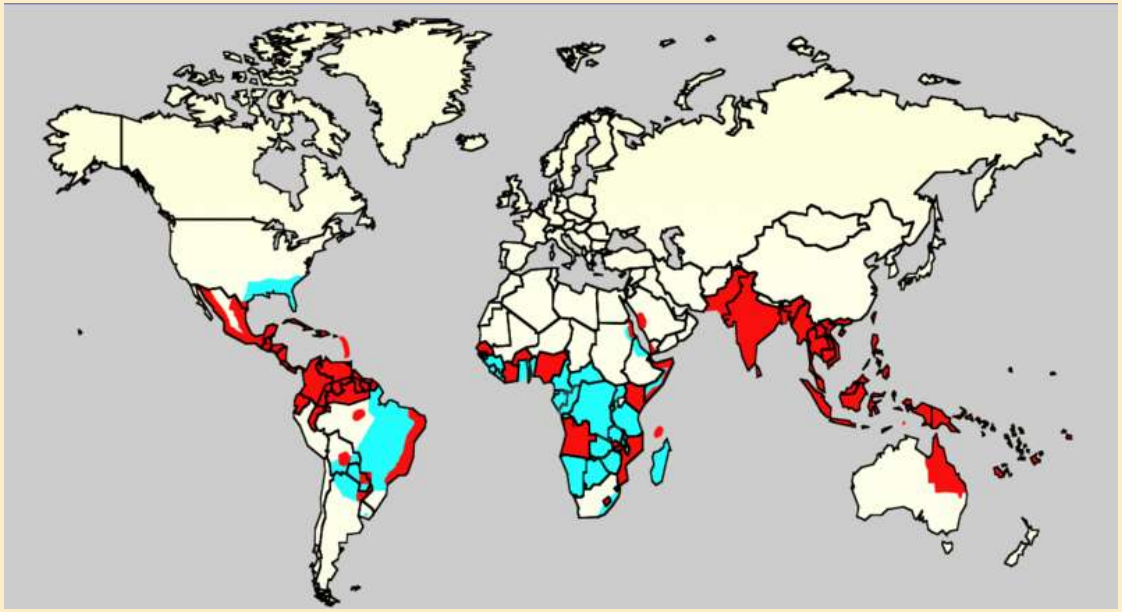
Il nome "dengue" si pensa origini da una parola dell'arabo arcaico, che significa "debolezza". È detta anche febbre "spacca-ossa".

Il virus dengue viene trasmesso all'uomo attraverso la puntura della zanzara *Aedes aegypti* (occasionalmente *Aedes albopictus*).
La malattia è trasmissibile anche ai primati attraverso zanzare forestali.
Si ipotizza che i primi serbatoi dei virus fossero le scimmie e da esse, successivamente, l'infezione si sia distribuita, attraverso i vettori, all'uomo.

Del virus Dengue esistono 4 sierotipi differenti: DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4.

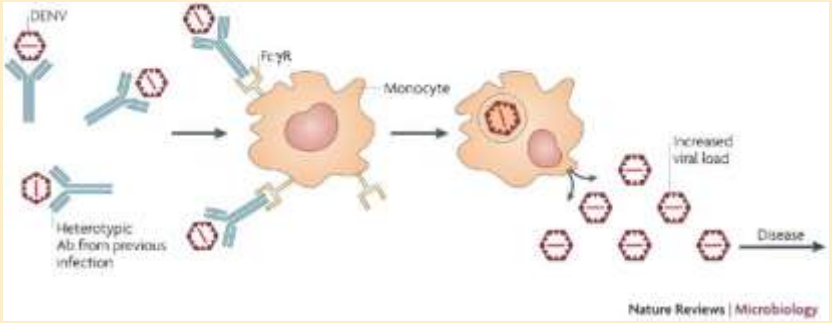


Dengue fever



Attualmente vi è un forte **aumento** della prevalenza di dengue nel mondo.
Esistono due manifestazioni cliniche:
•la dengue **febbrile classica**
•la dengue **febbrile emorragica**

Fenomeno ADE (= **A**ntibody **D**ependent **E**nhancement): ci sono 4 sierotipi di virus, l'ADE avviene quando un paziente affetto da dengue viene infettato da un sierotipo diverso: gli Ab presenti aumentano la replicazione del virus. Questi pazienti hanno prognosi severa e alta viremia.



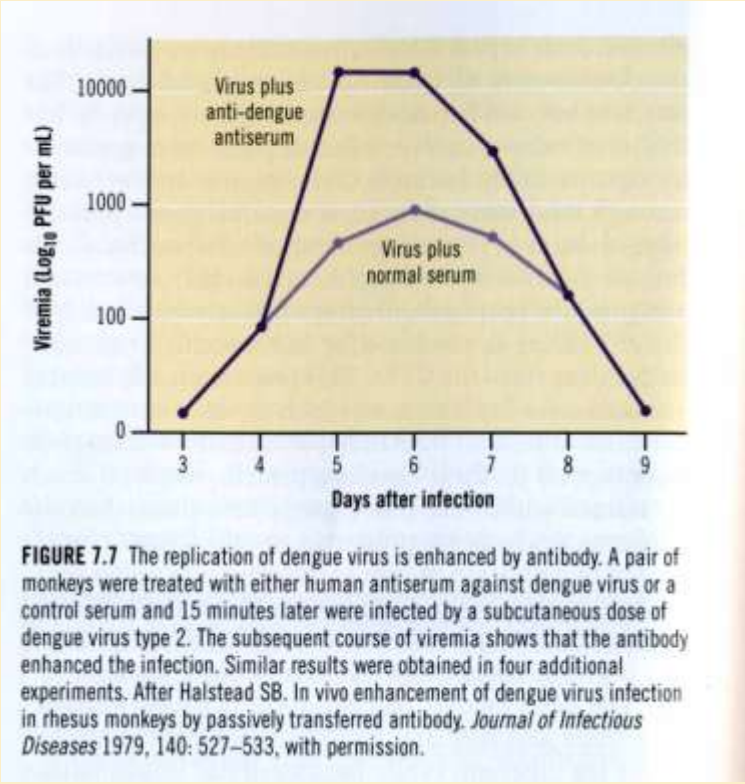


FIGURE 7.7 The replication of dengue virus is enhanced by antibody. A pair of monkeys were treated with either human antiserum against dengue virus or a control serum and 15 minutes later were infected by a subcutaneous dose of dengue virus type 2. The subsequent course of viremia shows that the antibody 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.

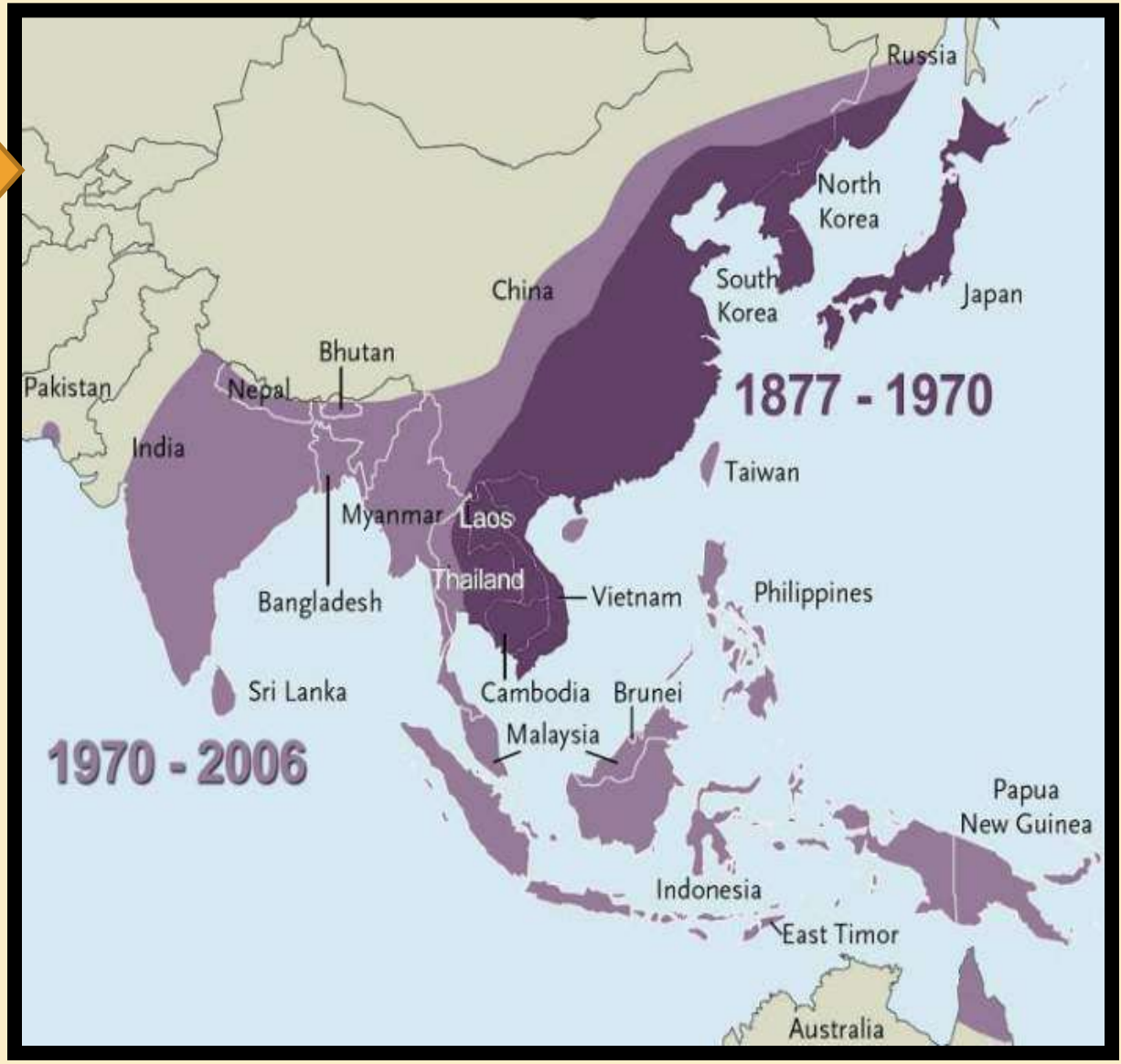
Japanese encephalitis virus

Diffusione dell'Encefalite Giapponese in Asia dal 1877 al 2008

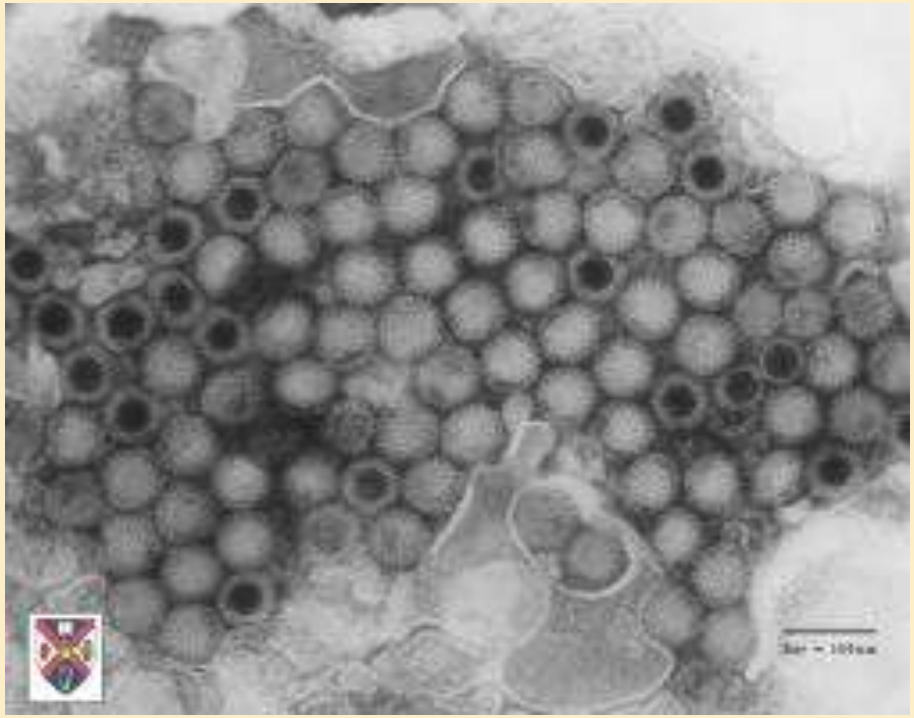
Causa più frequente di encefalite virale in Asia: ~50,000 casi all'anno, che si stanno diffondendo in Australia ed India.

Mortalità (pazienti ricoverati): ~25-40%

Gravi sequele neurologiche: ~45-70%



REOVIRIDAE



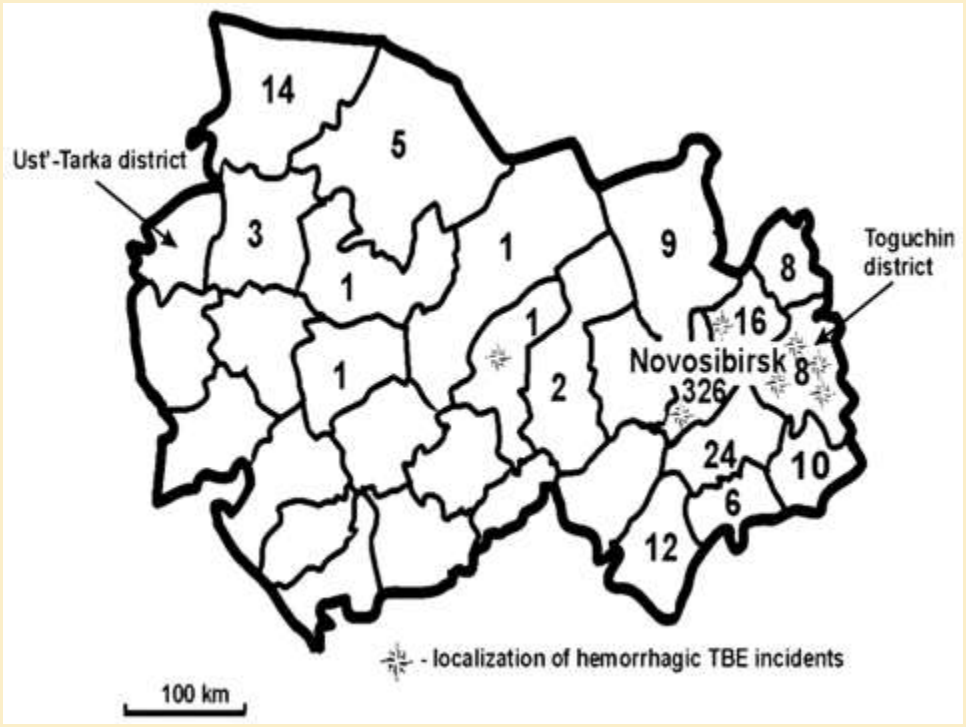
Famiglia di virus dsRNA segmentato (9-12 Kb).

Capside icosaedrico a più strati, senza envelope (40-80 nm).

- **ORBIVIRUS → Russian tick-borne fever**
- **COLTIVIRUS → Colorado tick-borne fever**

NB - Ortoreovirus e Rotavirus NON sono arbovirus

Orbiviruses. **Causano importanti arbovirosi nel bestiame, includono: bluetongue virus (BTV), African horse sickness virus (AHSV), equine encephalosis virus (EEV), epizootic hemorrhagic disease virus (EHDV), che sono tutti trasmessi dagli insetti ematofagi *Culicoides*.**



Febbre da zecche in Russia: nel 1999, 447 casi di TBE (tick-borne encephalitis) nella regione di Novosibirsk. 8 casi fatali con sindrome emorragica.

ARBOVIRUS, ARENAVIRUS, AND FILOVIRUS DISEASES

Distinguishing Symptoms	Viral Agent or Disease	Family	Vector	Major Distribution
Fever, malaise, headaches, myalgias				
Additional features: none	Colorado tick fever	Reoviridae (Coltivirus)	Tick	Western US, western Canada
	Phlebotomus fever	Bunyaviridae (Phlebovirus)	Sand fly	Mediterranean basin, Balkans, Middle East, Pakistan, India, China, eastern Africa, Panama, Brazil
	Venezuelan equine encephalitis	Togaviridae (Alphavirus)	Mosquito	Argentina, Brazil, northern South America, Panama, Mexico, Florida
	Rift Valley fever*	Bunyaviridae (Phlebovirus)	Mosquito	South Africa, eastern Africa, Egypt
Lymphadenopathy, rash	Dengue fever	Flaviviridae	Mosquito	Southeast Asia, Africa, Oceania, Australia, South America, Mexico, Caribbean, US
	West Nile fever	Flaviviridae	Mosquito	Africa, Middle East, southern France, former Soviet Union, India, Indonesia, US
Arthralgia, rash	Chikungunya disease	Togaviridae (Alphavirus)	Mosquito	Africa, India, Guam, Southeast Asia, New Guinea, limited areas of Europe
	Mayaro virus	Togaviridae (Alphavirus)	Mosquito	Brazil, Bolivia, Trinidad
	Ross River virus	Togaviridae (Alphavirus)	Mosquito	Australia, New Guinea, Solomon Islands, Samoa, Cook Islands
	Barmah Forest virus	Togaviridae (Alphavirus)	Mosquito	Australia
	Sindbis virus disease (Ockelbo disease, Karelian fever)	Togaviridae (Alphavirus)	Mosquito	Africa, Australia, former Soviet Union, Finland, Sweden
Hemorrhagic signs†	Yellow fever	Flaviviridae	Mosquito	Central and South America, Africa
	Dengue hemorrhagic fever	Flaviviridae	Mosquito	Southeast Asia, Oceania, Caribbean
	Kyasanur Forest disease	Flaviviridae	Tick	India
	Omsk hemorrhagic fever	Flaviviridae	Tick	Former Soviet Union
	Crimean-Congo hemorrhagic fever	Bunyaviridae (Nairovirus)	Tick	Africa, southern and eastern Europe, India, China, Middle East, former Soviet Union
	Hantaan virus	Bunyaviridae (Hantavirus)	Rodent	Korea, Japan, China, Southeast Asia, Europe
	Seoul virus	Bunyaviridae (Hantavirus)	Rodent	Korea, Japan
	Puumala virus (Nephropathia epidemica)	Bunyaviridae (Hantavirus)	Rodent	Scandinavia, former Soviet Union

*Rift Valley fever also causes hemorrhage, meningoencephalitis, and ocular disorders.

†The Seoul, Puumala, Dobrava, and Hantaan hantaviruses cause hemorrhagic fever-renal syndrome.

THE MERCK MANUALS FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS ONLINE MEDICAL LIBRARY
SECTION Infectious Diseases
SUBJECT Arbovirus, Arenavirus, and Filovirus Infections
TOPIC Introduction

ARBOVIRUS, ARENAVIRUS, AND FILOVIRUS DISEASES—Continued

Distinguishing Symptoms	Viral Agent or Disease	Family	Vector	Major Distribution
Fever, malaise, headaches, myalgias (continued)				
	Machupo virus	Arenaviridae	Rodent	Bolivia
	Junin virus	Arenaviridae	Rodent	Argentina
	Guanarito virus	Arenaviridae	Rodent	Venezuela
	Lassa fever	Arenaviridae	Rodent, human to human	West Africa
	Marburg virus	Filoviridae	Unknown, human to human	Zimbabwe, Kenya, Uganda
	Ebola virus	Filoviridae	Unknown, human to human	Zaire, Sudan
Noncardiogenic pulmonary edema	Hantavirus: Sin Nombre, Black Creek Canal, Bayou, New York-1, Rio Mamore	Bunyaviridae (Hantavirus)	Rodent	US (west of Mississippi River), Canada, Brazil, Bolivia, Paraguay, Argentina
Fever and CNS involvement				
	Eastern equine encephalitis	Togaviridae (Alphavirus)	Mosquito	Atlantic and Gulf coasts of US, Caribbean, upper New York, western Michigan
	Western equine encephalitis	Togaviridae (Alphavirus)	Mosquito	US, Canada, Central and South America
	West Nile virus	Flaviviridae	Mosquito	Africa, Middle East, southern France, former Soviet Union, India, Indonesia, US
	St. Louis encephalitis	Flaviviridae	Mosquito	US, Caribbean
	Venezuelan equine encephalitis	Togaviridae (Alphavirus)	Mosquito	Argentina, Brazil, northern South America, Panama, Mexico, Florida
	La Crosse encephalitis	Bunyaviridae	Mosquito	North Central States, New York
	Japanese encephalitis	Flaviviridae	Mosquito	Japan, Korea, China, India, Philippines, Southeast Asia, former Soviet Union (eastern)
	Powassan virus	Flaviviridae	Tick	Eastern Canada, New York
	Murray Valley encephalitis	Flaviviridae	Mosquito	Australia, New Guinea
	Kyasanur Forest disease	Flaviviridae	Tick	India
	Tick-borne encephalitis	Flaviviridae	Tick	Europe, Balkans, former Soviet Union
	Lymphocytic choriomeningitis	Arenaviridae	Rodent	US, Argentina, Germany, Balkans

*Rift Valley fever also causes hemorrhage, meningoencephalitis, and ocular disorders.

†The Seoul, Puumala, Dobrava, and Hantaan hantaviruses cause hemorrhagic fever-renal syndrome.

DIAGNOSI

- **Indagini sierologiche: di solito usate per fare DIAGNOSI di infezione da Arbovirus**
- **Isolamento in coltura: molte linee cellulari possono essere usate per l'isolamento colturale, incluse cellule di insetto (zanzara). Comunque è di rado effettuato perchè molti dei patogeni sono di gruppo 3 o 4.**
- **Test di identificazione diretta: ad esempio la ricerca di acidi nucleici o antigeni virali. Sono utilizzabili, ma anche per questi ci sono problemi di safety.**

Prevenzione, Terapia

- **Sorveglianza** delle malattie e della popolazione di vettori
- **Controllo** dei vettori: pesticidi, eliminazione di substrati idonei al loro sviluppo
- **Protezione** personale: controllo delle abitazioni, dei materassi, uso di repellenti per insetti.
- **Vaccinazione**: utilizzabile per diverse infezioni, incluse la Febbre gialla, la Japanese encephalitis, e la Russian tick-borne encephalitis
- In alcuni casi, oltre alla terapia di supporto è consigliato il trattamento con **Ribavirina** (analogo nucleosidico inibitore sintesi RNA): febbri emorragiche da bunyavirus (Lassa fever, Rift Valley fever, Crimean-Congo hemorrhagic fever). Sconsigliata aspirina e derivati (attività anticoagulante).