

Epidemiologia umana dell'infezione da WNV e Usutu



Flavia Riccardo

Dipartimento Malattie Infettive

Istituto Superiore di Sanità

Acknowledgements



Italian Ministry of Health

**Department of
Prevention:**

*Giovanni Rezza
Francesco Maraglino
Federica Ferraro*



**National Centres for Blood
and Transplant Safety**

Blood Safety

*Ilaria Pati
Simonetta Pupella*

Transplant Safety

Letizia Lombardini



**ISS Arboviroses team at the
Department of Infectious
Diseases**

Head of Department

Anna Teresa Palamara

**Epidemiological
Surveillance:**

*Antonino Bella
Martina Del Manso
Patrizio Pezzotti
Flavia Riccardo*

**National Reference
Laboratory:**

*Antonello Amendola,
Claudio Argentini,
Cristiano Fiorentini,
Claudia Fortuna,
Giulia Marsili,
Giulietta Venturi.*

**Entomological
surveillance:**

*Daniela Boccolini
Marco Di Luca
Francesco Severini
Luciano Toma*



**IIZZSS network coordinated by the
IZSAM Teramo**

Virology:

*Federica Monaco,
Giovanni Savini*

Entomology:

Maria Goffredo.

Epidemiology

Paolo Calistri

GIS

Annamaria Conte

Special thanks to Xanthi D. Andrianou for the WNV map elaborations



www.iss.it/malattie-infettive

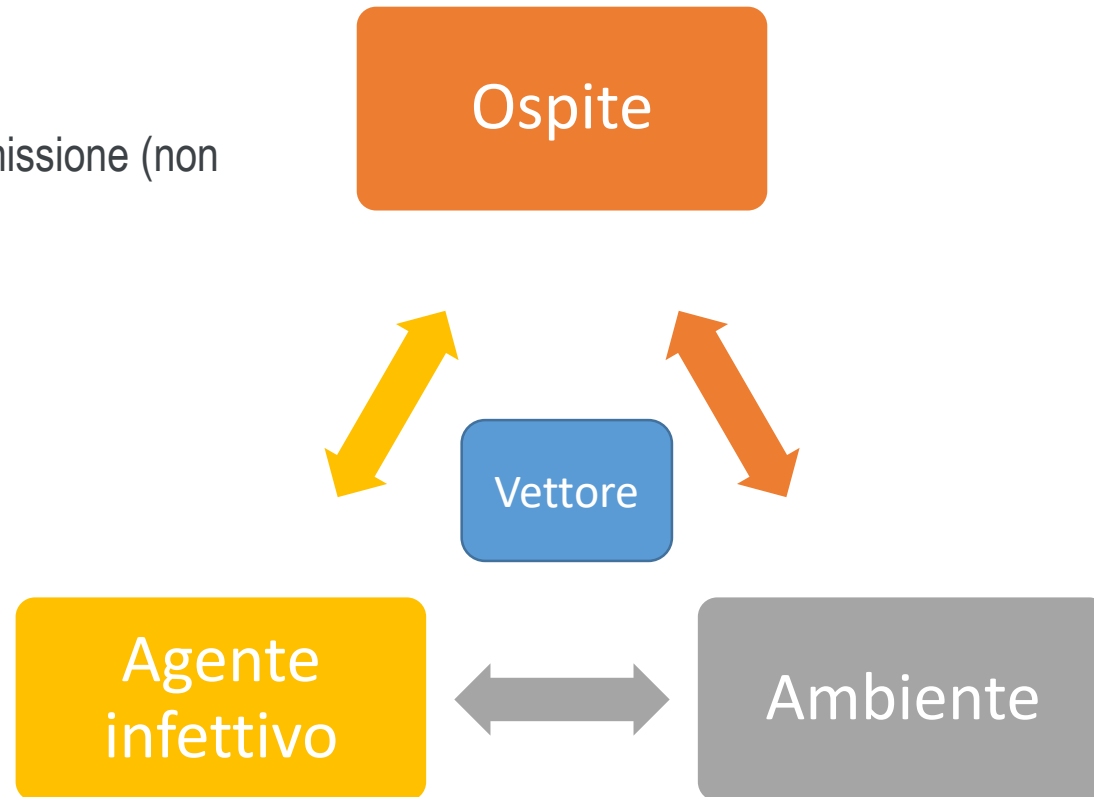
...and all Italian Regions and Local Health Units



Malattie trasmesse da vettori?

«Patologie umane causate da parassiti, virus e batteri trasmesse da zanzare, flebotomi, triatomine, mosche tse tse, zecche, simulidi, pulci, lumache e pidocchi» [OMS](#)

Patogeni diversi che condividono una via di trasmissione (non necessariamente l'unica)



Perchè sono importanti?

- Diffuse a livello globale con un impatto elevato sulla salute umana (OMS)
 - Le principali malattie trasmesse da vettori costituiscono insieme il 17% di tutte le malattie infettive a livello globale.
 - Ogni anno si stimano globalmente oltre 700 000 decessi causati da patologie trasmesse da vettore.
 - L'impatto di queste patologie è maggiore in zone tropicali e sub-tropicali ed è sproporzionatamente maggiore nelle popolazioni più povere.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>



www.iss.it/malattie-infettive

Le patologie emergenti collegate ai cambiamenti climatici: percorsi informativi e preventivi di interesse per i cittadini



Specificità

Rilevanza diversa in base alla distribuzione dei vettori, dei patogeni e della probabilità di incontro con l'ospite umano/animale

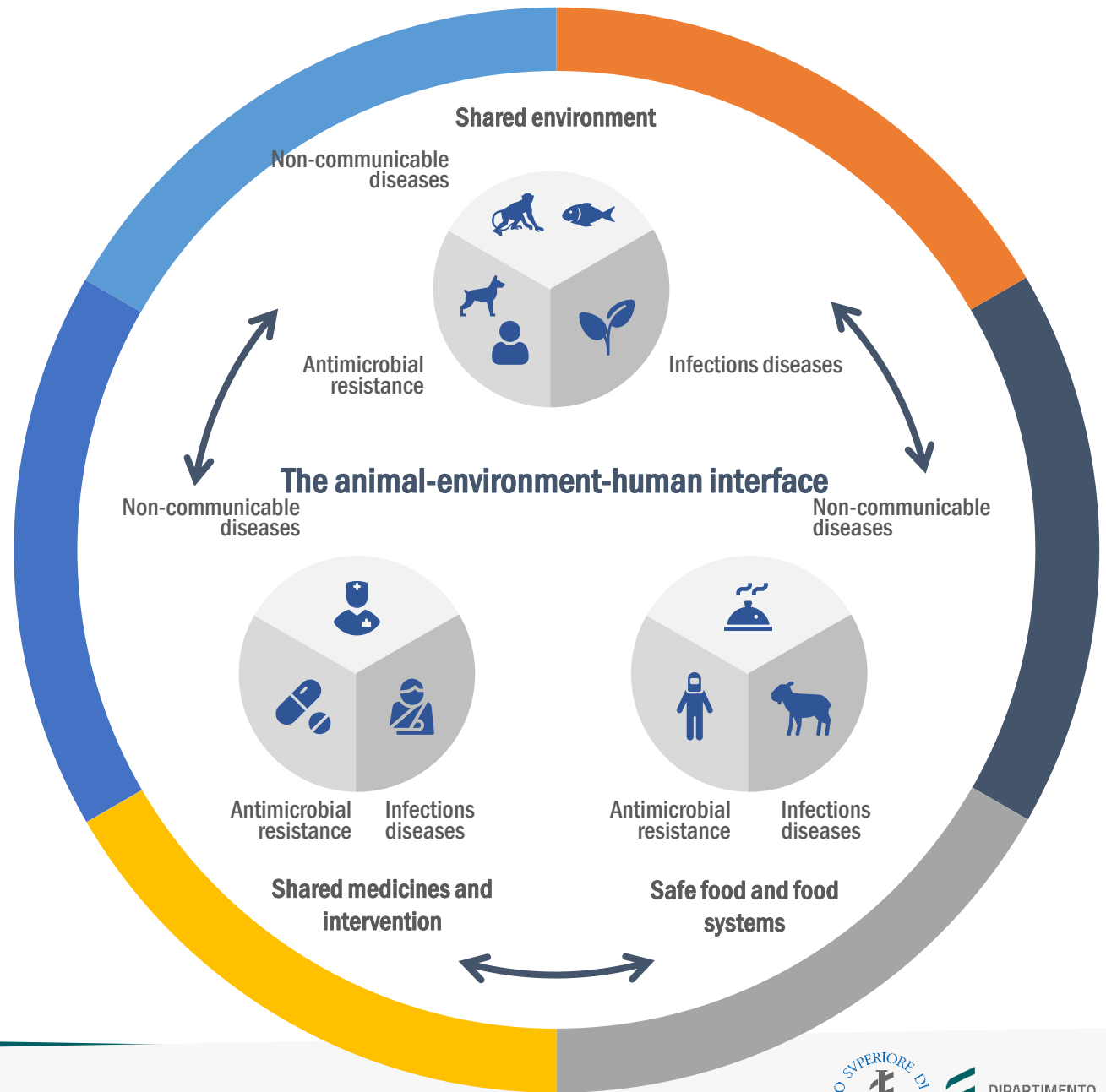


Dinamicità

Complessità

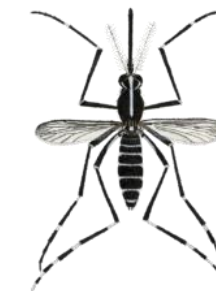
Ruolo delle condizioni ambientali

Importanza di un approccio integrato per comprenderne le dinamiche epidemiologiche



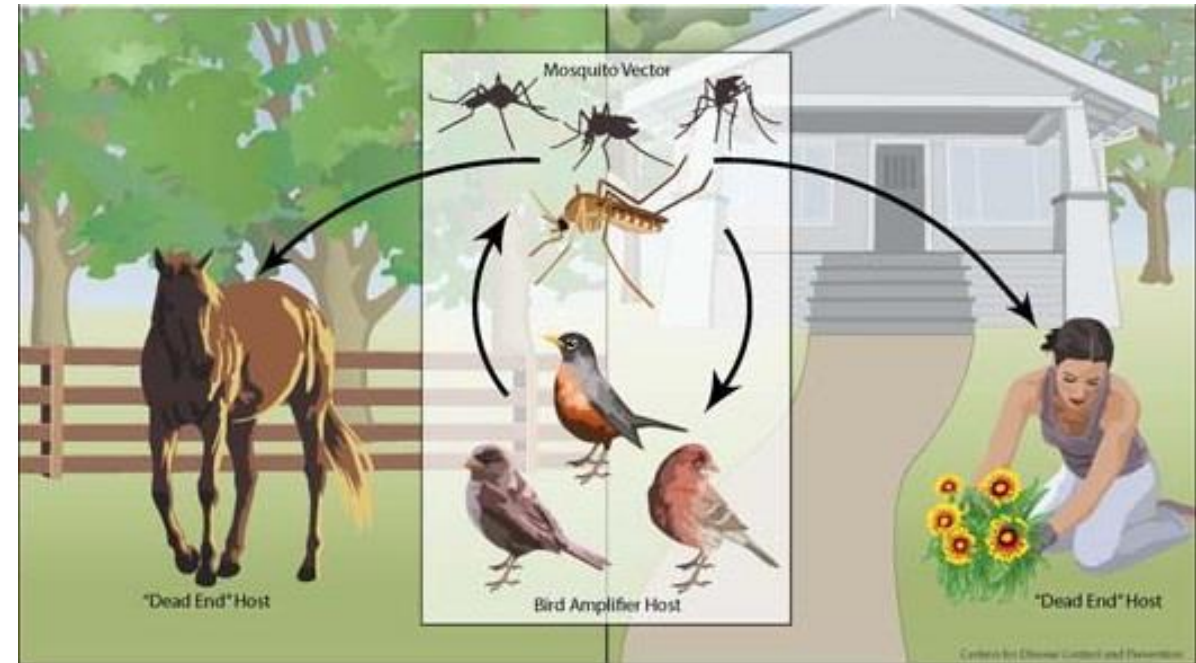
Arbovirosi nel contesto italiano

Arbovirosi	Presenza di casi umani di infezione autoctona (acquisita in Italia) riscontrati nell'ultimo anno	Patogeno identificato (in insetti/animali) in Italia	Presenza del vettore in Italia	Presenza dell'ospite serbatoio/ «reservoir» in Italia
Usutu	✓	✓	✓	✓
West Nile	✓	✓	✓	✓
Chikungunya	✗	✓	✓	✗
Dengue	✗	✗	✓	✗
Zika	✗	✗	✓	✗
TBE	✓	✓	✓	✓
Toscana Virus	✓	✓	✓	Non noto



Virus West Nile e Usutu: aspetti comuni

- Flavivirus neurotropi trasmessi da zanzare.
- Membri del Japanese encephalitis virus (JEV) serocomplex (cross reazione)
- Vettore principale in Europa zanzara del genere Culex
- Ciclo silvestre uccelli ospiti amplificatori
- Mammiferi (es. uomo, equidi): ospiti terminali



Fonte: <https://www.anagrafecaninarer.it/acrer/WestNileedUsutu.aspx#>

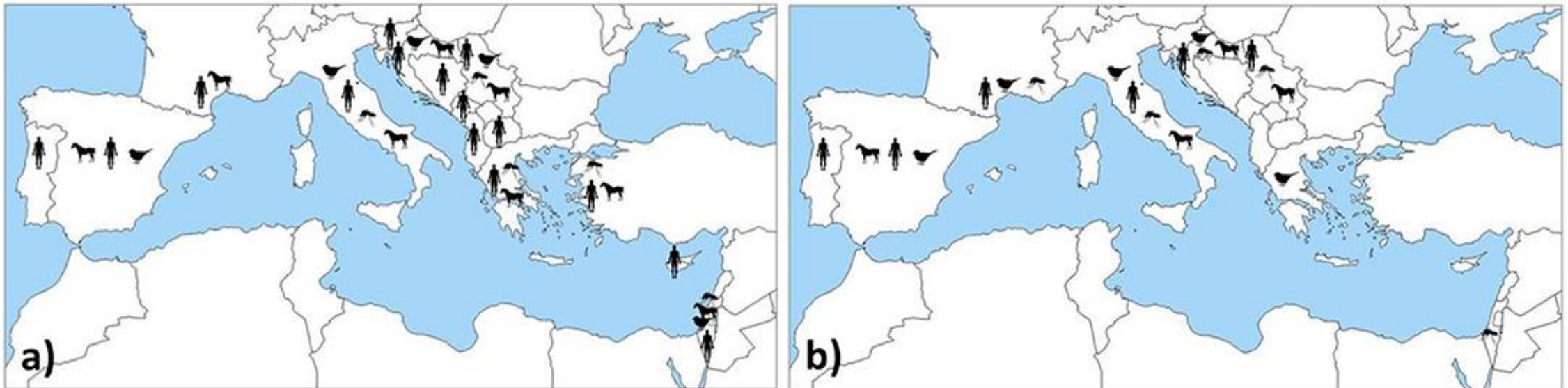
Virus West Nile e Usutu: co-circolazione



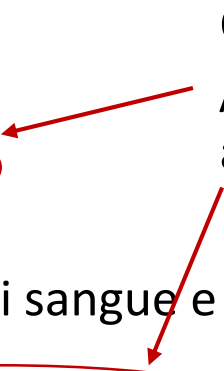
Emerging Trends in the Epidemiology of West Nile and Usutu Virus Infections in Southern Europe

Tatjana Vilbic-Cavlek^{1,2*}, Vladimir Savic³, Tamas Petrovic⁴, Ivan Toplak⁵, Ljubo Barbic⁶, Dusan Petric⁷, Irena Tabain¹, Ivana Hrnjakovic-Cvjetkovic^{8,9}, Maja Bogdanic¹, Ana Klobucar¹⁰, Anna Mrzljak^{8,11}, Vladimir Stevanovic⁵, Petra Dinjar-Kujundzic¹¹, Luka Radmanic⁸, Federica Monaco¹², Eddy Listes¹³ and Giovanni Savini¹²

Distribuzione geografica di casi di infezione/sieroprevalenza da WNV (A) and USUV (B) in Europa meridionale



Quali interventi?

- Sorveglianza Nazionale
 - Protezione individuale
 - Misure per la sicurezza di sangue e trapianti
 - Lotta al vettore (comportamentale: rimozione di potenziali siti larvali; interventi con biocidi)
- Comunicazione /informazione al pubblico
- 

Sorveglianza
umana/
veterinaria/
entomologica

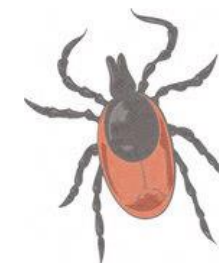
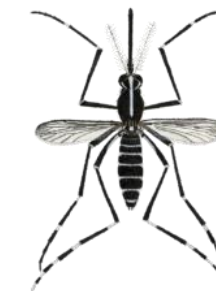


Risposta



Arbovirosi nel contesto italiano

Arbovirosi	Presenza di casi umani di infezione autoctona (acquisita in Italia) riscontrati nell'ultimo anno	Patogeno identificato (in insetti/animali) in Italia	Presenza del vettore in Italia	Presenza dell'ospite serbatoio/ «reservoir» in Italia
Usutu	✓	✓	✓	✓
West Nile	✓	✓	✓	✓
Chikungunya	✗	✓	✓	✗
Dengue	✗	✗	✓	✗
Zika	✗	✗	✓	✗
TBE	✓	✓	✓	✓
Toscana Virus	✓	✓	✓	Non noto

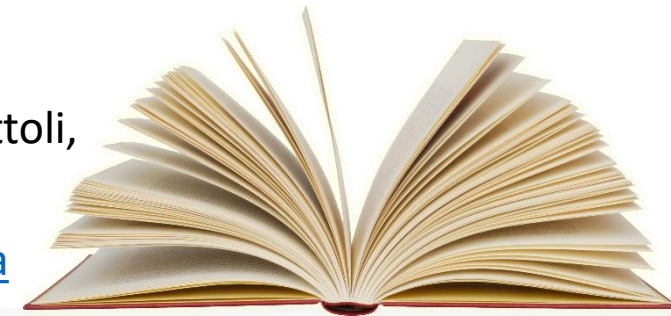


Usutu: emergenza o infezione silente?



- Virus della famiglia dei *Flaviviridae* endemico dell’Africa e alcune parti dell’Europa
- **La sorveglianza** di USUV sul nostro territorio viene condotta parallelamente a quella del WNV
- I due virus (WestNile e Usutu) differiscono per la frequenza con cui si registrano casi di mortalità negli uccelli (elevata nel caso dell'USUV, bassa per il WNV) e per l'impatto sulla sanità pubblica (il WNV è responsabile di numerosi casi umani con sintomi neurologici gravi, l'USUV finora è stato rinvenuto in pochi casi non gravi).
- Reservoir: **uccelli selvatici** (Circa 93 specie)
- Vettore: **zanzare** (più frequentemente del tipo *Culex spp.* - *Culex pipiens* in Europa), le cui punture sono il principale **mezzo di trasmissione** all’uomo.
- Il virus infetta anche altri animali come pipistrelli e mammiferi come cavalli, cani, scoiattoli, cinghiali e cervi.

[Usutu Virus: scheda virologica e approfondimenti - Microbiologia Italia](#)

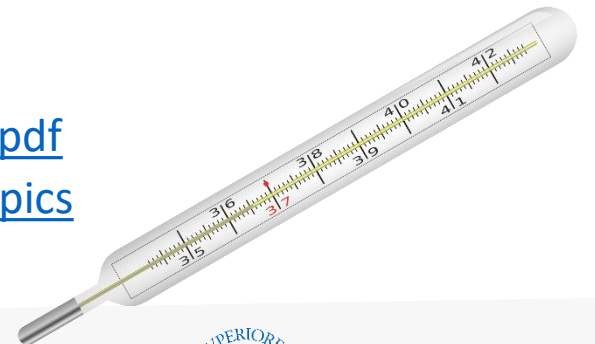


Usutu: emergenza o infezione silente?



- **Periodo di incubazione:** la rarità dei casi di Usutu non permette una completezza di informazioni, anche se si riscontrano numerose corrispondenze con la sintomatologica di WNV
- La maggior parte delle persone infette non mostra alcun sintomo.
- Fra i casi sintomatici, i sintomi variano da moderati (eruzione cutanea, febbre e mal di testa) a gravi (disturbi neurologici).
- La capacità di indurre forme cliniche neuro-invasive da parte dell'USUV sembra essere limitata a pochi e sporadici casi.

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2947_allegato.pdf
[Usutu Virus - an overview | ScienceDirect Topics](#)

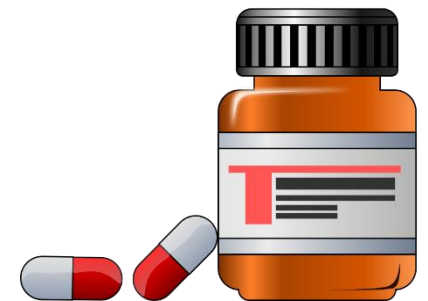


Usutu: emergenza o infezione silente?



Prevenzione: Non esiste un vaccino per l'uomo. Per il momento la prevenzione consiste soprattutto nell'individuare la possibile circolazione virale attraverso programmi di sorveglianza mirata, riguardanti gli uccelli appartenenti a specie bersaglio e gli insetti vettori.

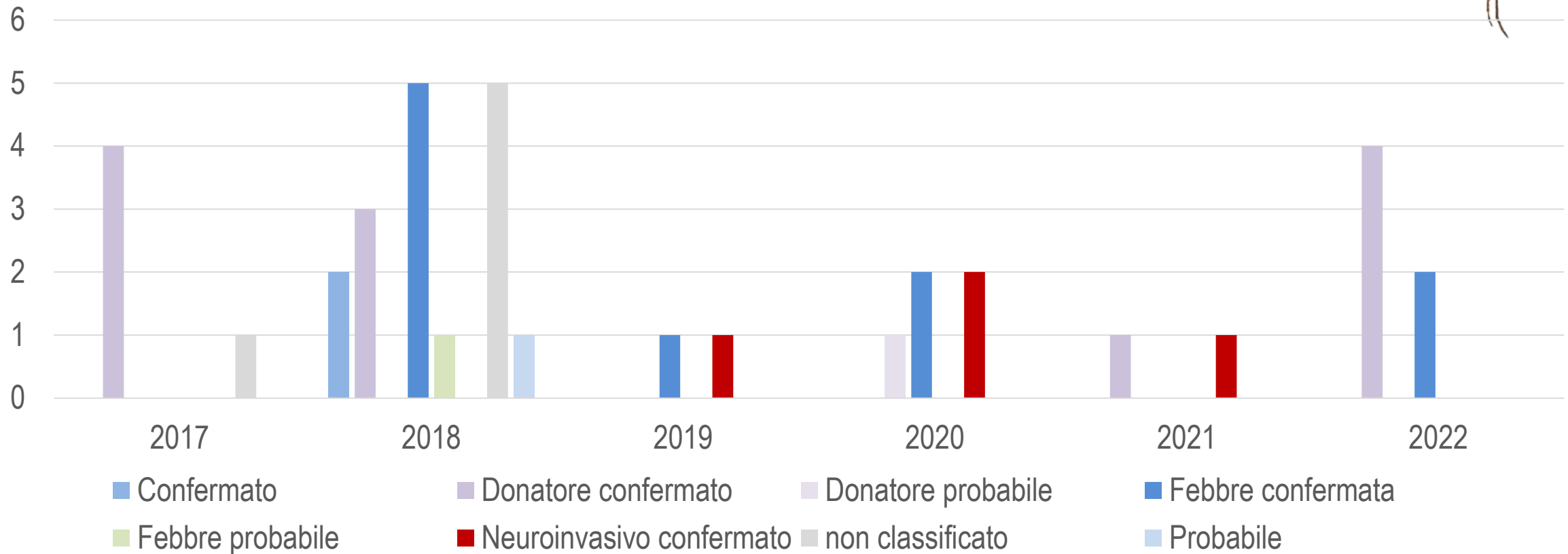
Terapia: Non esiste una terapia specifica per la sintomatologia Usutu, solo trattamento per i sintomi.



Usutu: un po' di dati

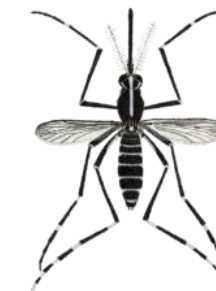


Casi umani di infezione da virus USUTU in Italia, 2017-2022



Arbovirosi nel contesto italiano

Arbovirosi	Presenza di casi umani di infezione autoctona (acquisita in Italia) riscontrati nell'ultimo anno	Patogeno identificato (in insetti/animali) in Italia	Presenza del vettore in Italia	Presenza dell'ospite serbatoio/ «reservoir» in Italia
Usutu	✓	✓	✓	✓
West Nile	✓	✓	✓	✓
Chikungunya	✗	✓	✓	✗
Dengue	✗	✗	✓	✗
Zika	✗	✗	✓	✗
TBE	✓	✓	✓	✓
Toscana Virus	✓	✓	✓	Non noto



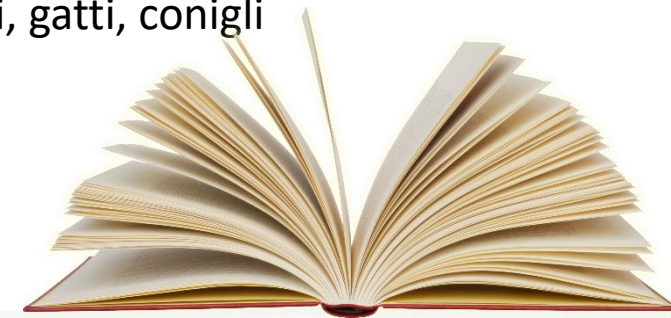
West Nile: un virus che sa ancora sorprenderci



- Virus della famiglia dei *Flaviviridae* diffuso in Africa, Asia occidentale, Europa, Australia e America.
- Reservoir: **uccelli selvatici**
- Vettore: **zanzare** (più frequentemente del tipo *Culex spp.*), le cui punture sono il principale **mezzo di trasmissione** all'uomo.
- Altre modalità di infezione documentate, anche se molto più rare, sono trapianti di organi, trasfusioni di sangue e la trasmissione madre-feto in gravidanza. **Non si trasmette da persona a persona tramite il contatto con le persone infette.**
- Il virus infetta anche altri mammiferi, soprattutto equini, ma in alcuni casi anche cani, gatti, conigli e altri.

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2947_allegato.pdf

<https://www.epicentro.iss.it/westnile/>

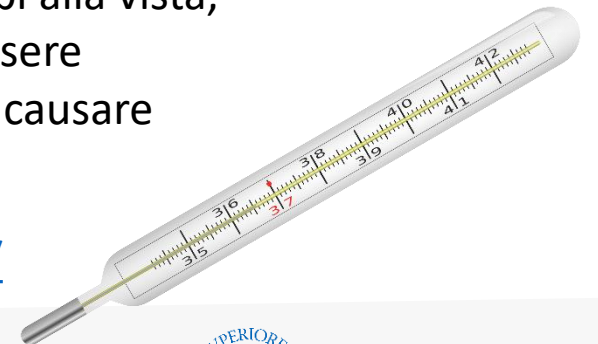


West Nile: un virus che sa ancora sorprenderci



- **Periodo di incubazione:** 2 e 14 giorni (può essere anche di 21 giorni nei soggetti con deficit a carico del sistema immunitario).
- La **maggior parte delle persone infette non mostra alcun sintomo.**
- Fra i casi sintomatici, la maggior parte presenta sintomi leggeri: febbre, mal di testa, nausea, vomito, linfonodi ingrossati, sfoghi cutanei. Questi sintomi possono durare pochi giorni, in rari casi qualche settimana, e possono variare molto a seconda dell'età della persona.
- I **sintomi più gravi si presentano in media in meno dell'1% delle persone infette**, e comprendono febbre alta, forti mal di testa, debolezza muscolare, disorientamento, tremori, disturbi alla vista, torpore, convulsioni, fino alla paralisi e al coma. Alcuni effetti neurologici possono essere permanenti (**malattia neuro-invasiva**). Nei casi più gravi (circa 1 su mille) il virus può causare un'encefalite letale.

<https://www.epicentro.iss.it/westnile/>



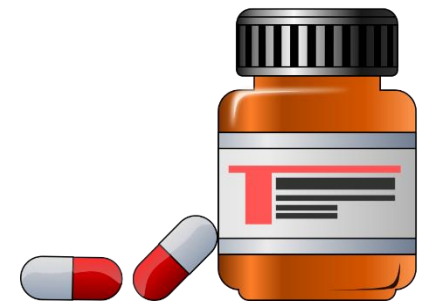
West Nile: un virus che sa ancora sorprenderci



Prevenzione: Non esiste un vaccino per l'uomo. Per il momento la prevenzione consiste soprattutto nel ridurre l'esposizione alle punture di zanzare.

Terapia: Non esiste una terapia specifica per la febbre West Nile, solo trattamento per i sintomi. Nei casi più gravi è necessario il ricovero in ospedale, dove i trattamenti somministrati comprendono fluidi intravenosi e respirazione assistita.

<https://www.epicentro.iss.it/westnile/>



Malattia endemica in Europa

- Aumento nel tempo delle aree affette
- In media 60 casi di infezione nell'uomo ogni anno in Italia, principalmente nelle Regioni settentrionali
- Circolazione virale eccezionale nel 2018

SURVEILLANCE

Epidemiology of human West Nile virus infections in the European Union and European Union enlargement countries, 2010 to 2018

Johanna J Young^{1,2}, Joana M Haussig^{1,2}, Stephan W Aberle³, Danai Pervanidou⁴, Flavia Riccardo⁵, Nebojša Sekulić⁶, Tamás Bakonyi¹, Céline M Gossner¹

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Solna, Sweden
2. These authors contributed equally to this article and share first authorship
3. Center for Virology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
4. Hellenic National Public Health Organization, Athens, Greece
5. Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy
6. Institute for Public Health of Montenegro, Podgorica, Montenegro

Correspondence: Joana M. Haussig (Joana.Haussig@ecdc.europa.eu)

Citation style for this article:

Young Johanna J, Haussig Joana M, Aberle Stephan W, Pervanidou Danai, Riccardo Flavia, Sekulić Nebojša, Bakonyi Tamás, Gossner Céline M. Epidemiology of human West Nile virus infections in the European Union and European Union enlargement countries, 2010 to 2018. Euro Surveill. 2021;26(19):pii=2001095. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.19.2001095>

Article submitted on 29 May 2020 / accepted on 08 Oct 2020 / published on 13 May 2021

A. 2010 (n = 391)



B. 2011 (n = 149)



C. 2012 (n = 241)



D. 2013 (n = 248)



E. 2014 (n = 152)



F. 2015 (n = 150)



G. 2016 (n = 268)



H. 2017 (n = 257)



I. 2018 (n = 1,993)



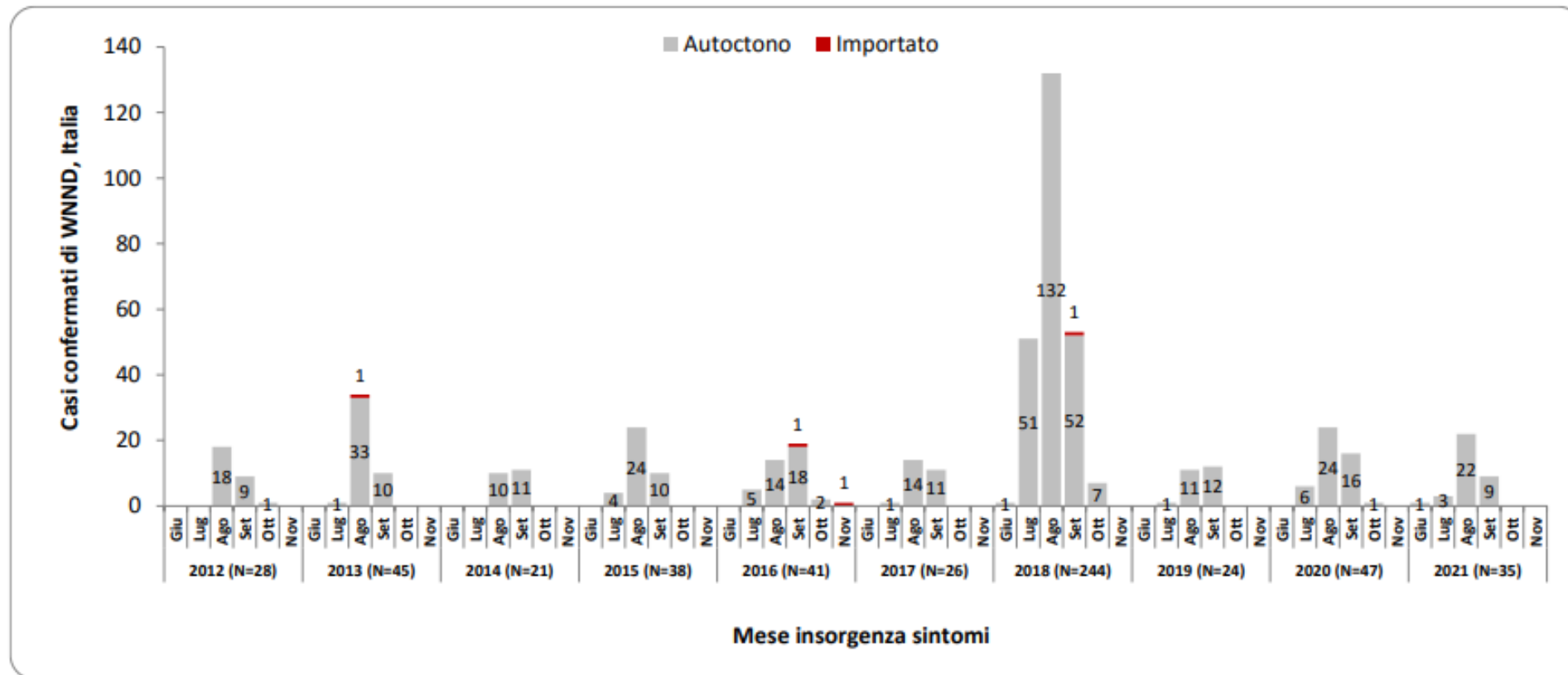
Maps produced on: 21 Nov 2019. Administrative boundaries: ¹EuroGeographics, ²UN-FAO

Number of West Nile virus infections per affected area



Fino al 2021

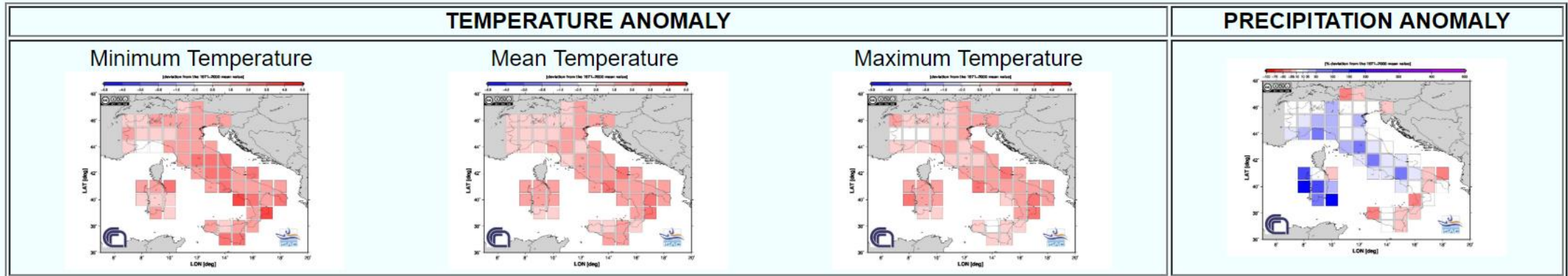
Casi umani confermati di malattia neuro-invasiva da virus West Nile per mese di inizio sintomi ed anno, Italia 2012-2021



Cosa rendeva speciale il 2018 in Italia?

(Winter:DJF; Spring:MAM; Summer:JJA; Autumn:SON)

SPRING 2018



http://www.isac.cnr.it/climstor/climate_news.html

- Identificazione precoce della circolazione virale (inizio giugno)
- Anomalie climatiche: temperature al di sopra della media nel mese di aprile, precedute e seguite da piogge abbondanti e diffuse sul territorio nazionale
- **Ipotesi:** aumento precoce e rapido della densità delle zanzare e possibilmente una amplificazione virale precoce della trasmissione virale

La stagione di trasmissione 2022

Total = 301 locally acquired confirmed human cases
 Total = 343 confirmed animal cases/mosquito pools

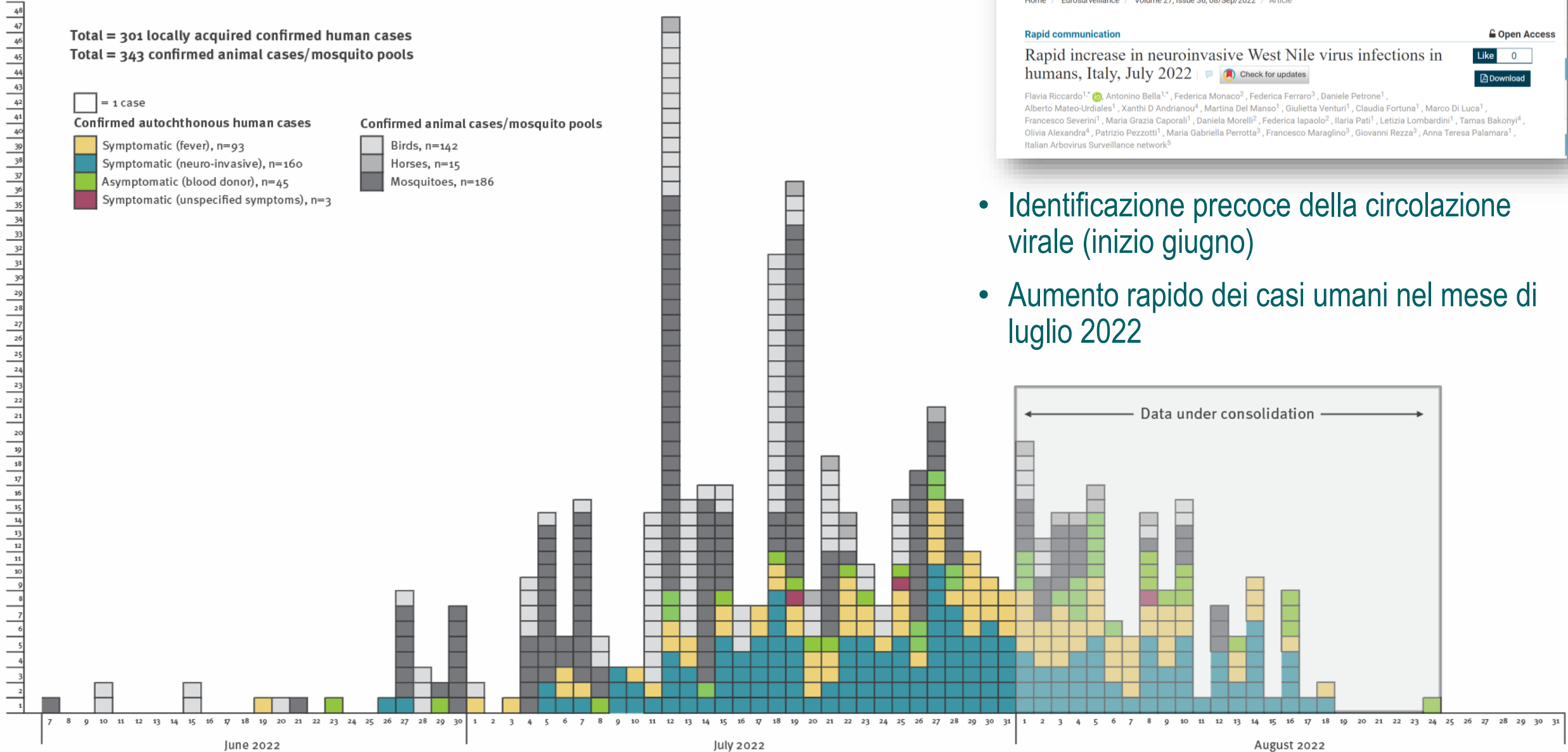
□ = 1 case

Confirmed autochthonous human cases

- Symptomatic (fever), n=93
- Symptomatic (neuro-invasive), n=160
- Asymptomatic (blood donor), n=45
- Symptomatic (unspecified symptoms), n=3

Confirmed animal cases/mosquito pools

- Birds, n=142
- Horses, n=15
- Mosquitoes, n=186



- Identificazione precoce della circolazione virale (inizio giugno)
- Aumento rapido dei casi umani nel mese di luglio 2022

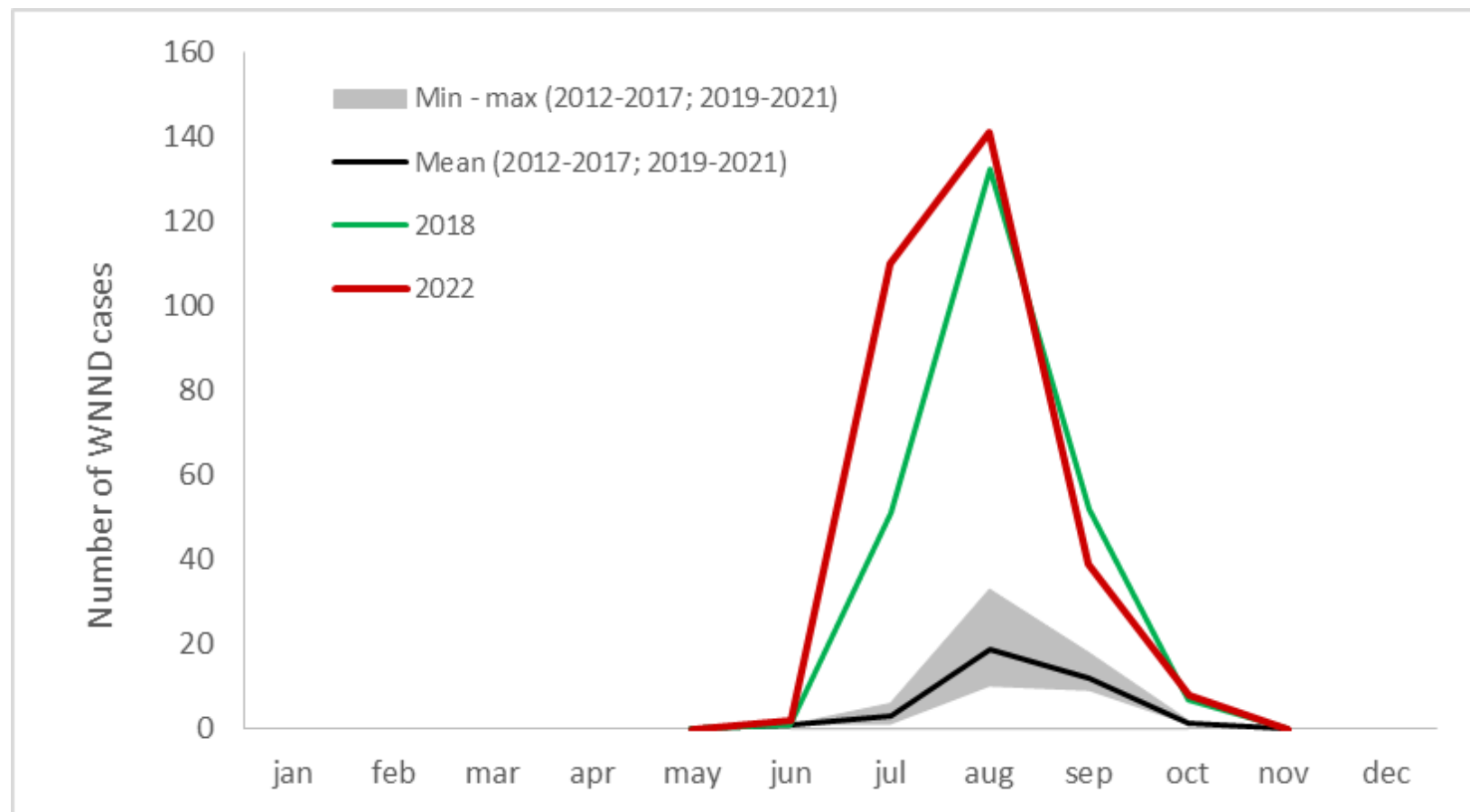
Come è stata la stagione 2022 rispetto alla stagione 2018?

- Numero simile di casi umani di infezione segnalati (dati per il 2022 in fase di consolidamento)
- Maggiore proporzione di casi di malattia da West Nile Neuro-invasiva (WNND)

Numero di infezioni da virus West Nile confermate nell'uomo in Italia	2018		2022*	
	N	%	N	%
Donatori di sangue/asintomatici	68	11,0%	111	17,8%
Febbre	306	49,5%	202	32,4%
Sintomatici (non altrimenti specificati)	NA	NA	10	1,6%
WNND	244	39,5%	300	48,2%
Totale	618		623	
Decessi associati a WNV	49	7,9%	38	6,1%

*dati preliminari aggiornati al 14 novembre 2022 (in fase di consolidamento)

Come è stata la stagione 2022 rispetto alla stagione 2018?




Dati preliminari aggiornati al 14 novembre 2022 (in fase di consolidamento)

Cambiamenti nella distribuzione dei lineage virali nel tempo

- WNV-1 identificato per la prima volta nel 1998, ceppi del WNV-1 clade del mediterraneo occidentale hanno causato epidemie in Italia fino al 2013
- WNV-2 clade del centro e sud Europa identificato per la prima volta in Italy nel 2011, ha sostituito WNV-1 nell'Italia del nord dal 2013
- L'epidemia del 2018 è stata sostenuta da WNV-2 clade del centro e sud Europa
- Un nuovo ceppo di WNV-1 è stato identificato per la prima volta nel 2021 in Veneto e si è diffuso più ampiamente nel 2022
- Nel 2022 abbiamo osservato una co-circolazione in Italia dei lineage WNV 1 e WNV 2





Rapid communication

Open Access

Early start of seasonal transmission and co-circulation of West Nile virus lineage 2 and a newly introduced lineage 1 strain, northern Italy, June 2022 |  Check for updates

Like 0

Download

Luisa Barzon^{1,2} , Fabrizio Montarsi³ , Erika Quaranta³ , Isabella Monne³ , Monia Pacenti² , Alice Michelutti³, Federica Toniolo³, Patrizia Danesi³ , Giulio Marchetti³, Federica Gobbo³ , Alessandro Sinigaglia¹ , Silvia Riccetti¹ , Emanuela Dal Molin¹, Laura Favero⁴, Francesca Russo⁴, Gioia Capelli³ 


 View Affiliations

 View Citation

> *J Travel Med.* 2022 Nov 4;taac125. doi: 10.1093/jtm/taac125. Online ahead of print.

Rapid spread of a new West Nile virus lineage 1 associated with increased risk of neuroinvasive disease during a large outbreak in northern Italy, 2022: One Health analysis

Luisa Barzon^{1,2}, Monia Pacenti², Fabrizio Montarsi³, Diletta Fornasiero³, Federica Gobbo³, Erika Quaranta³, Isabella Monne³, Alice Fusaro³, Andrea Volpe¹, Alessandro Sinigaglia¹, Silvia Riccetti¹, Emanuela Dal Molin¹, Sorsha Satto², Vittoria Lisi², Federico Gobbi⁴, Silvia Galante⁵, Giuseppe Feltrin⁶, Valerio Valeriano⁷, Laura Favero⁸, Francesca Russo⁸, Matteo Mazzucato³, Alessio Bortolami³, Paolo Mulatti³, Calogero Terregino³, Gioia Capelli³

Affiliations  expand

PMID: 36331269 DOI: 10.1093/jtm/taac125

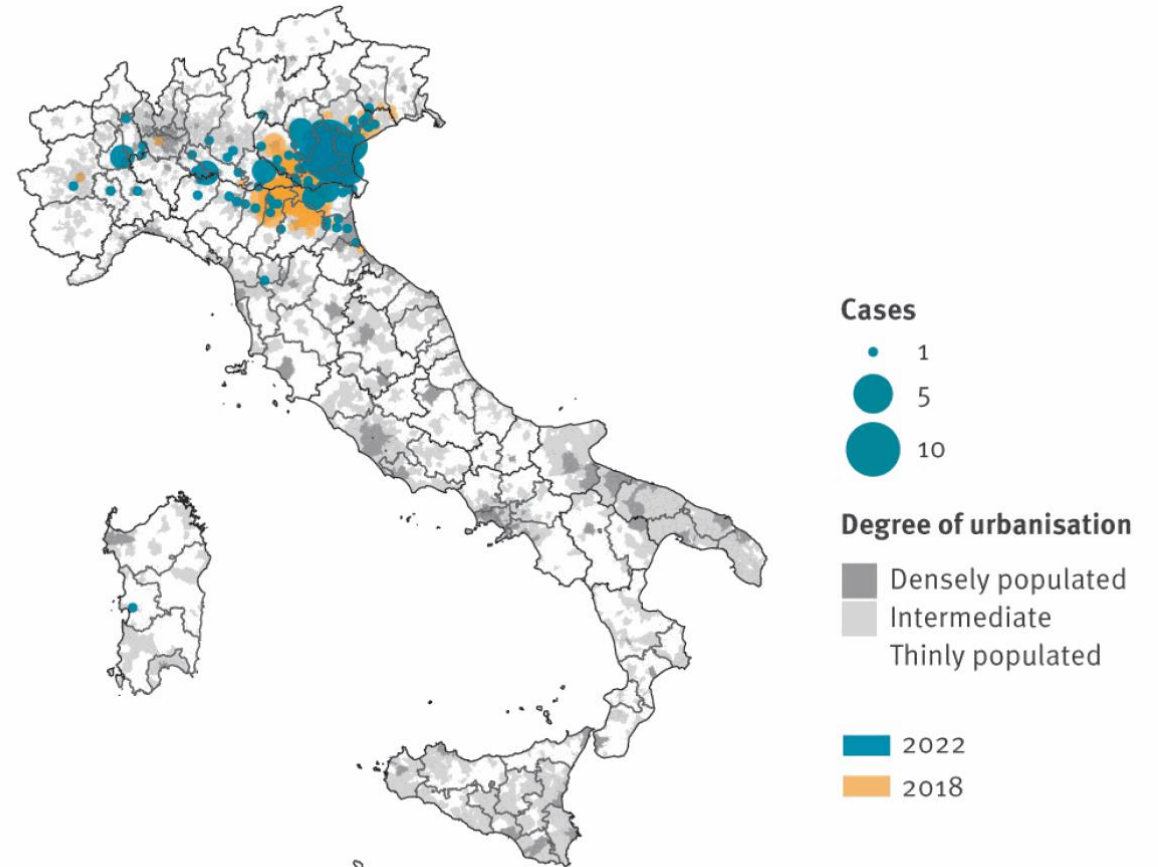


www.iss.it/malattie-infettive

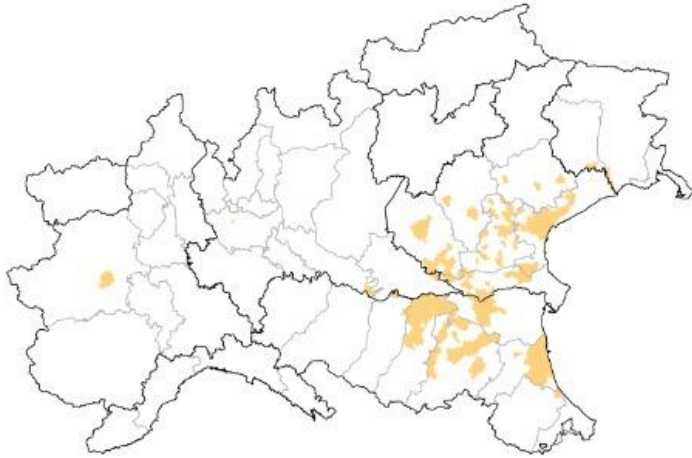
Distribuzione geografica dei casi nel 2022

- Numero di casi umani più elevato in Veneto, principalmente nella provincia di Padova
- Più elevata proporzione di casi di infezione da WNV-1 rispetto a WNV-2 nelle province di Padova, Rovigo e Venezia (Barzon, 2022)
- Tra giugno e luglio 2022 si è osservata, rispetto al 2018, una distribuzione di casi più estesa (occidentale e meridionale)
- I comuni più colpiti, sia nel 2018 che nel 2022, presentavano un grado di urbanizzazione medio o basso

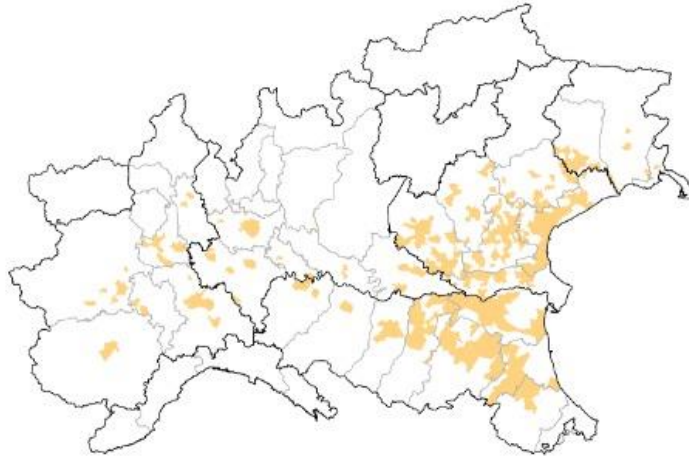
Distribuzione geografica dei casi umani di infezione da virus West Nile con inizio sintomi/diagnosi fino al 31 luglio, per comune e grado di urbanizzazione, Italia, 2018 vs 2022 (dati al 24 Agosto 2022)



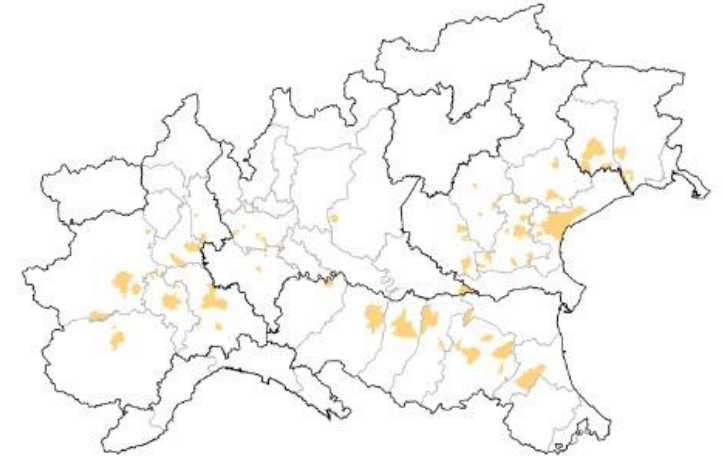
7. July



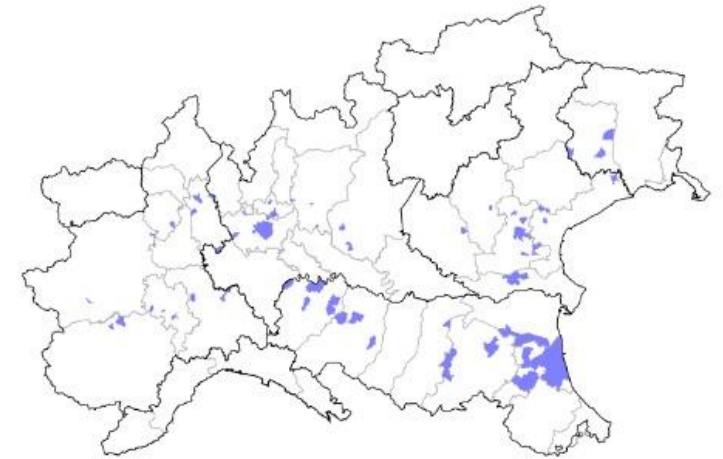
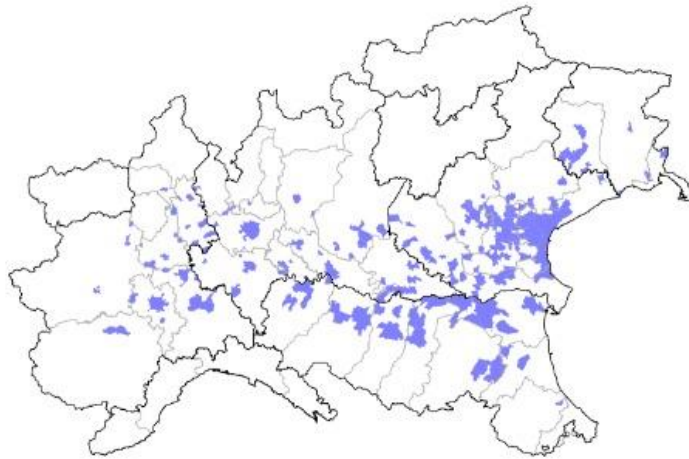
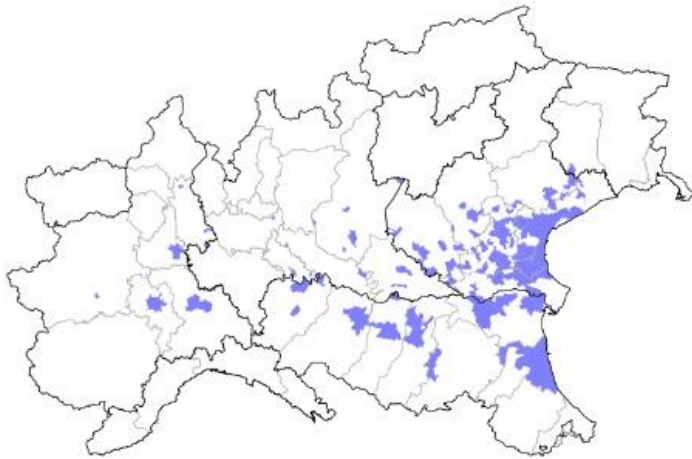
8. August



9. September



2018



2022

Blue: 2022; orange: 2018

Dati preliminari aggiornati al 14 novembre 2022 (in fase di consolidamento)



www.iss.it/malattie-infettive

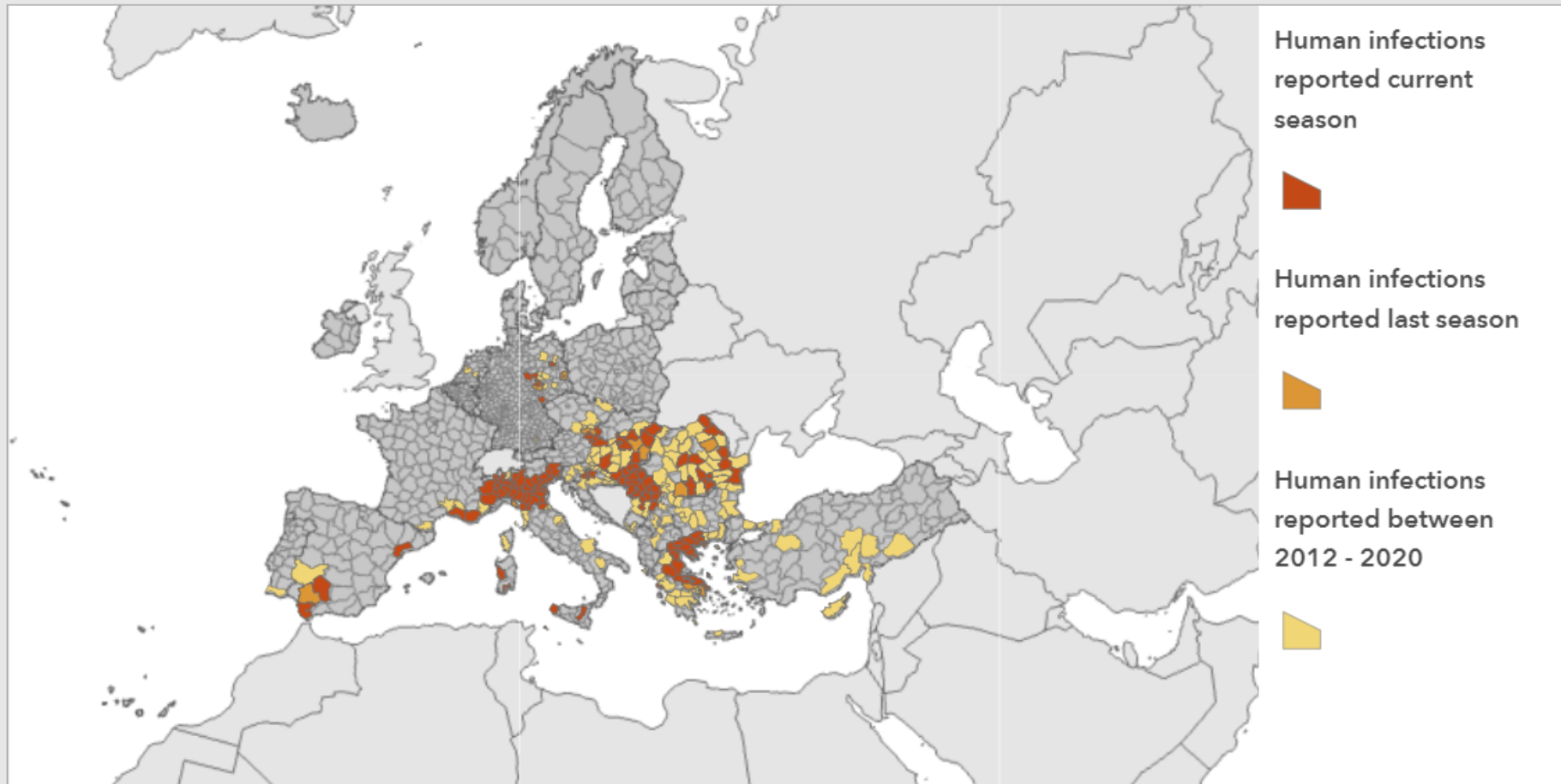
2022 cosa è stato fatto?

- 2018 after-action review and aggiornamento del piano nazionale quinquennale nel 2020
- Campagne di comunicazione
- Investimento sulla sorveglianza integrata → allerta rapida per le misure di sicurezza su sangue e trapianti

- Controllo dei vettori → azioni preventive e reattive (introduzione di misure eccezionali nel caso di cluster di almeno due casi umani di malattia neuroinvasiva collegati a livello spazio-temporale WNND in contesti ad urbanizzazione intermedia o elevata)

- Misure straordinarie nella Regione Veneto (piano *ah hoc*)

Come è stata la stagione 2022 rispetto alla stagione 2018?



Nel 2022, fino al 23 novembre, 586 dei 965 casi umani di infezione da virus West Nile (61%) e 37 dei 73 decessi associate al virus (51%) riportati nell'unione europea erano stati segnalati dall'Italia.

Cosa ha reso speciale il 2022 in Italia?

- Identificazione precoce della circolazione virale (inizio giugno) come nel 2018
- Anomalie climatiche diverse: temperature al di sopra della media nel contesto di precipitazioni al di sotto della media tra maggio e giugno (grave siccità nella valle del Po), seguite da temporali e inondazioni dall'inizio di luglio.

Aumentata circolazione nel 2022

Ipotesi

- Riduzione degli habitat favorevoli alla proliferazione delle zanzare ad alla nidificazione degli uccelli selvatici -> concentrazione di vettori ed ospiti con una maggiore amplificazione virale?
- Aumentata suscettibilità di vettori/uccelli nei confronti del nuovo ceppo WNV-1?

Maggiore proporzione di casi di infezione neuro-invasiva nell'uomo

Ipotesi

- Concomitante circolazione di SARS-CoV-2 potrebbe aver diminuito l'accertamento diagnostico dei casi meno gravi di infezione?
- Aumentata gravità clinica associata a WNV-1?

«Comparative analysis of the distribution of WNV-1 and WNV-2 infections among WNND cases, WNF cases and WNV-positive blood donors showed that patients with WNND were more likely to have WNV-1 infection than blood donors (odds ratio 3.44; 95% CI 95% 1.54 to 8.24; $p = 0.0043$).

In wild birds WNV-1 had higher infectious rate (IR) and showed a more rapid expansion than WNV-2.

The distribution of the two lineages was more even in mosquitoes, but with a trend of rapid increase of WNV-1 IR over WNV-2. »

> [J Travel Med. 2022 Nov 4;taac125. doi: 10.1093/jtm/taac125. Online ahead of print.](#)

Rapid spread of a new West Nile virus lineage 1 associated with increased risk of neuroinvasive disease during a large outbreak in northern Italy, 2022: One Health analysis

Luisa Barzon ^{1 2}, Monia Pacenti ², Fabrizio Montarsi ³, Diletta Fornasiero ³, Federica Gobbo ³, Erika Quaranta ³, Isabella Monne ³, Alice Fusaro ³, Andrea Volpe ¹, Alessandro Sinigaglia ¹, Silvia Riccetti ¹, Emanuela Dal Molin ¹, Sorsha Satto ², Vittoria Lisi ², Federico Gobbi ⁴, Silvia Galante ⁵, Giuseppe Feltrin ⁶, Valerio Valeriano ⁷, Laura Favero ⁸, Francesca Russo ⁸, Matteo Mazzucato ³, Alessio Bortolami ³, Paolo Mulatti ³, Calogero Terregino ³, Gioia Capelli ³

Affiliations + expand

PMID: 36331269 DOI: 10.1093/jtm/taac125

June 15 to August 21 2022



In conclusione

flavia.riccardo@iss.it

- WNV e USUV sono patogeni simili per trasmissione e distribuzione geografica
- Sebbene entrambi possano causare nell'uomo patologie neuro-invasive, l'impatto sulla salute pubblica di WNV è maggiore
- Per comprendere l'epidemiologia dobbiamo guardare non solo alla malattia umana (ospite terminale) ma in modo più ampio

