

#### Convegno

Aggiornamenti in tema di medicina dei viaggi e delle migrazioni: 1° Evento Palazzo Grandi Stazioni, Venezia 30 Maggio

# Anofelismo residuo in Italia e rischio di trasmissione locale di malaria

#### Marco Di Luca



Istituto Superiore di Sanità - Roma Dipartimento di Malattie Infettive Reparto di Malattie trasmesse da vettori

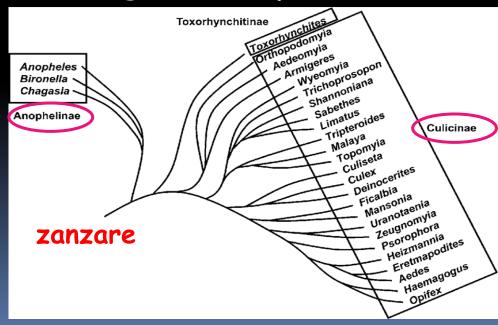


### Le zanzare

- > 3500 specie nel mondo (37 generi)
- > 3/4 in aree tropicali e subtropicali
- > prevalentemente EMATOFAGHE
- > La maggior parte ha attività ectoparassitaria
- > Vettori biologici di arbovirus, plasmodi e filarie

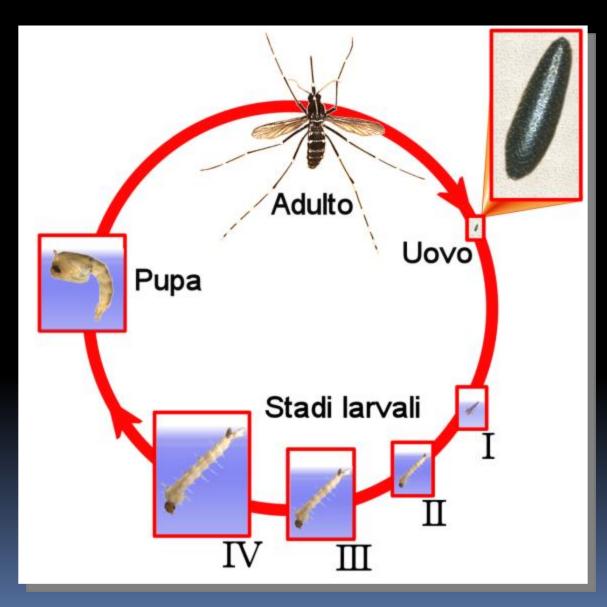
## Le zanzare del genere Anopheles

- > 422 specie nel mondo
- > circa 70 vettori di Plasmodi umani e circa 40 di primaria importanza
- Distribuzione: regioni tropicali e subtropicali, ma alcune specie presenti nelle regioni temperate
- Distinte dal punto filogenetico dai Culicini

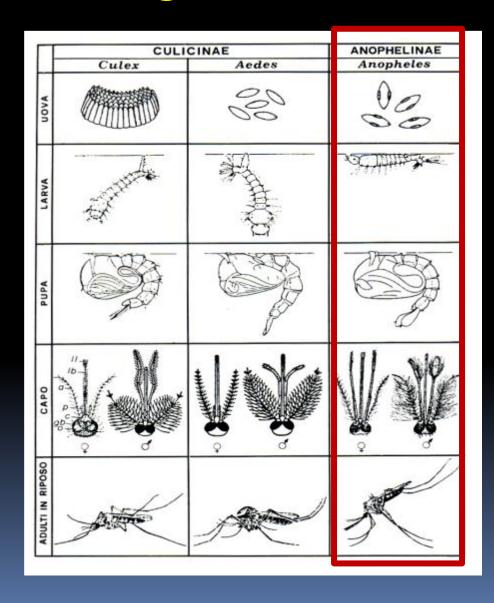


## Ciclo biologico delle zanzare

Come in tutti gli insetti il ciclo biologico è temperatura dipendente (a 25°C può concludersi in una settimana)



# Caratteristiche differenziali delle zanzare delle sottofamiglie Culicine e Anopheline





Le uova



An. messeae

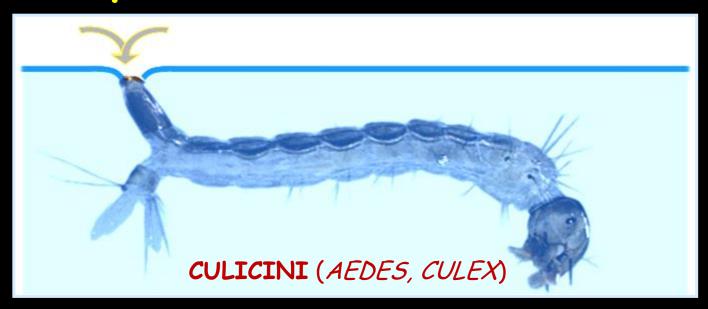


An. maculipennis

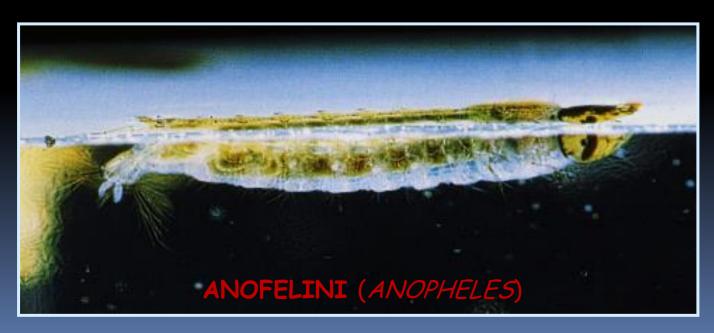


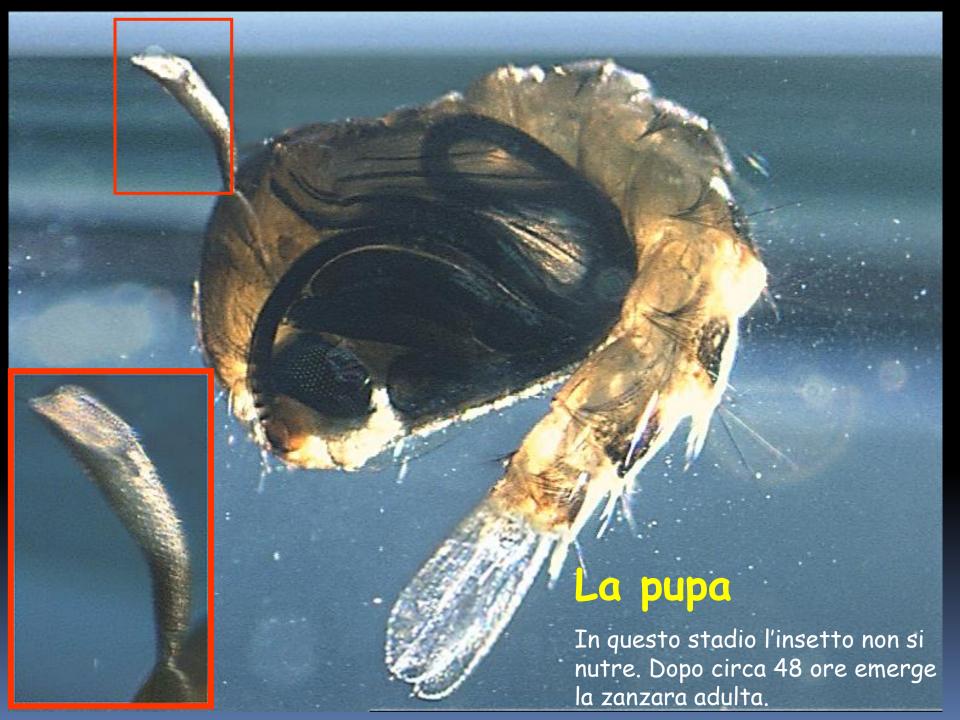
An. martinius

## La respirazione della larva

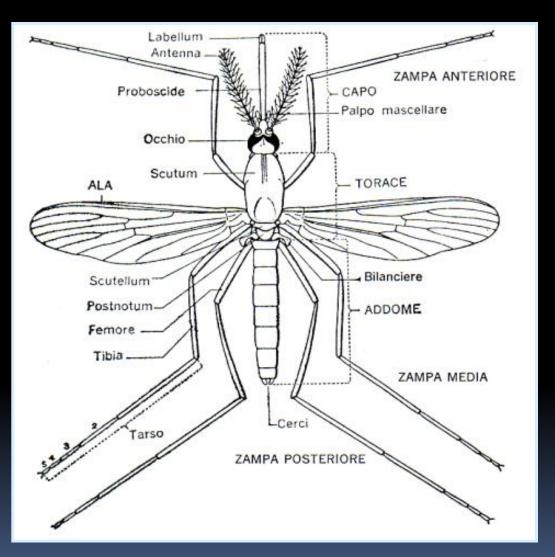


- La testa può ruotare di 180° per nutrirsi
- Spazzole boccali mobili per catturare batteri, protozoi, grani di polline, spore fungine
- Cannibalismo occasionale di larve più piccole





## Adulto: femmina



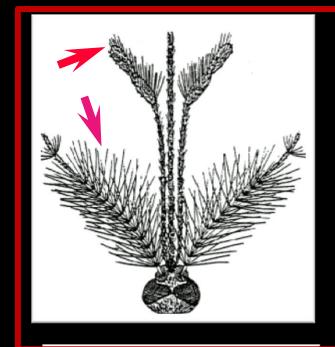
Soltanto le femmine pungono per avere l'apporto proteico necessario per la produzione di uova; i maschi si nutrono di succhi zuccherini di origine vegetale (e così anche le femmine quando non devono deporre uova).

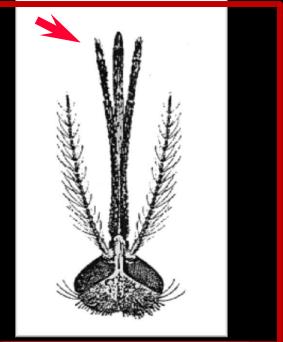




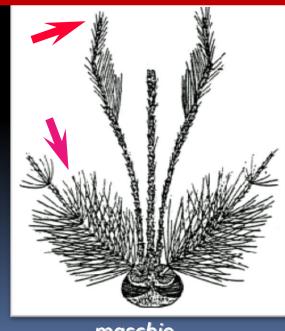
# Palpi e antenne

Anopheles

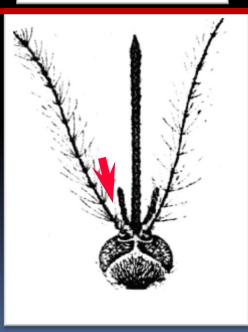




Culex



maschio



femmina

## La postura





## Culicini

corpo più o meno parallelo alla superficie di appoggio.



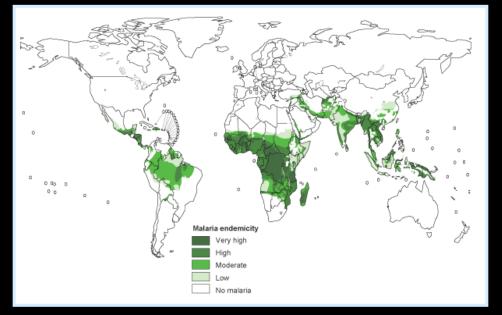
### Anofelini

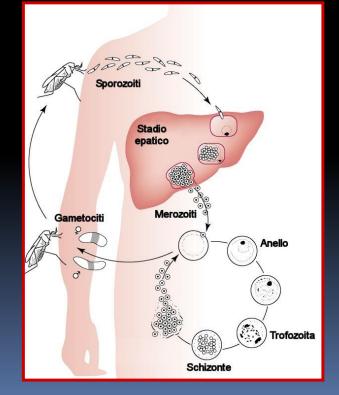
corpo inclinato rispetto alla superficie di appoggio.

## Malaria

la più importante malattia nei paesi tropicali e subtropicali:

- Circa 100 paesi ad endemia malarica
- 216 milioni di casi stimati nel 2016 (OMS, 2017)
- 445 mila decessi, soprattutto in Africa e fra i bambini sotto i 5 anni
- Circa la metà della popolazione mondiale è a rischio malarico (soprattutto nei paesi in via di sviluppo)
- Malaria è causata da parassiti del genere Plasmodium, che vengono trasmessi per via ematica o linfatica all'uomo attraverso la puntura di una zanzara infetta (vettore biologico) del genere Anopheles





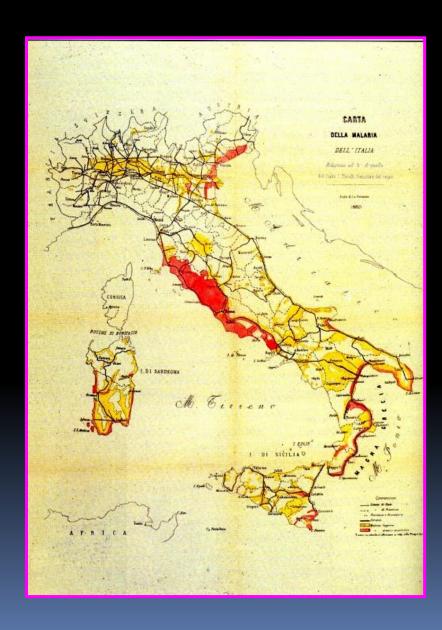
## In Europa

## la più importante malattia d'importazione:

- > numero viaggiatori internazionali
- > flussi migratori da aree endemiche

## In Italia

- Nel 1970 la malaria è stata ufficialmente eradicata dall'Italia (OMS). Da allora la quasi totalità dei casi registrati è di importazione
- 2011-2015: 7 casi autoctoni (0,19%), quasi tutti di origine accidentale (trasfusioni, incidenti ospedalieri, malaria da bagaglio) e 1 solo caso sospetto di malaria introdotta



## Anofelismo senza malaria



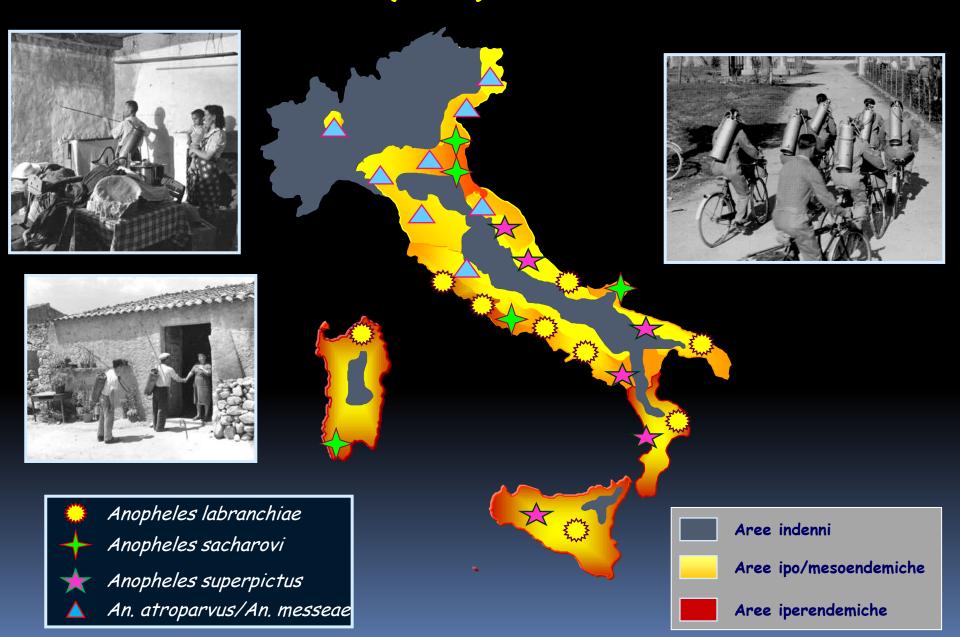
Italia, anni '30: discordanza tra localizzazione dei focolai epidemici e ampia distribuzione del vettore

- · diversità nel comportamento ed ecologia
- · incompatibilità riproduttiva tra alcune popolazioni
- polimorfismo dei cromosomi politenici

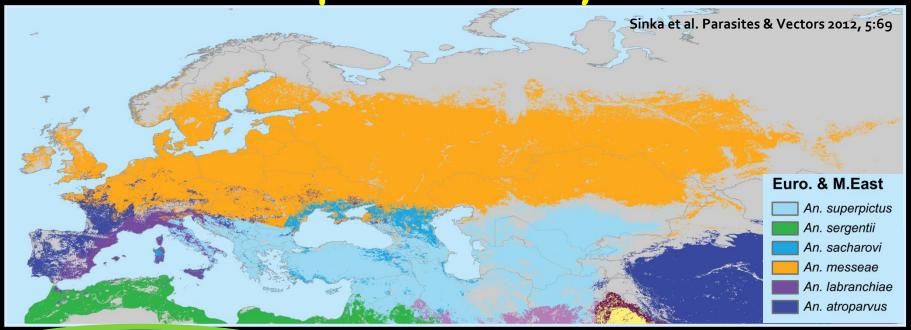
Concetto di complesso di specie formato da specie gemelle (sibling species)

I complessi di specie sono molto comuni tra gli anofelini

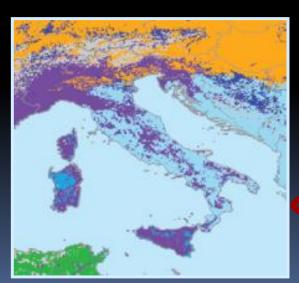
### Zone ad endemia malarica prima della Campagna Nazionale di lotta antimalarica (1947) e distribuzione dei vettori



## Complesso maculipennis



- 1. Anopheles atroparvus
- 2. Anopheles labranchiae
- 3. Anopheies mucuipennis s.s.
- 4. Anopheles melanoon
- 5. Anopheles messeae
- 6. Anonheles darine (2)
- Anopheles sacharovi\*
- 8. Anopneies Dekiemishevi
- 9. Anopheles martinius
- 10. Anopheles persiensis
- 11. Anopheles lewisi
- 12. Anopheles artemievi



Anopheles claviger Anopheles petragnani

Anopheles hyrcanus

Anopheles superpictus

Anopheles plumbeus

\*1959 ultima segnalazione

## Caratteristiche ecologiche e comportamentali

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

# I focolai larvali







An. maculipennis sl







An. plumbeus

# Siti di riposo degli adulti





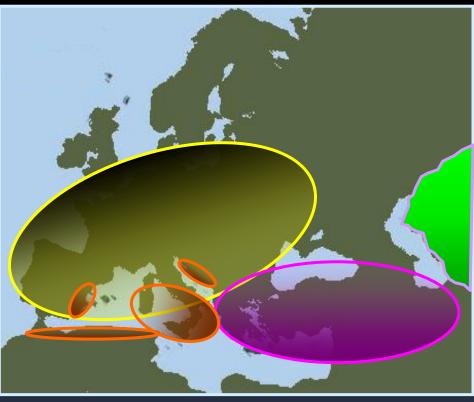






# Distribuzione nella Regione Paleartica





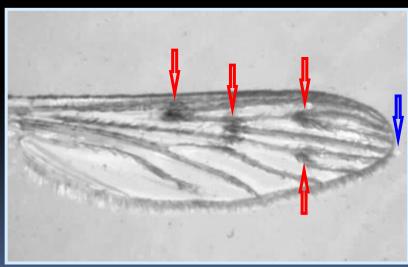
An. messeae-melanoon An. maculipennis ss

An. labranchiae An. atroparvus

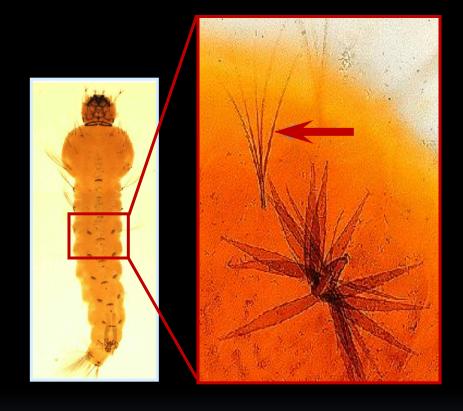
An. sacharovi An. martinius

## Caratteri morfologici



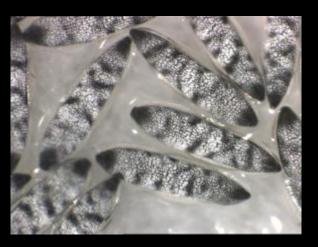


maculazione dell'ala



numero medio dei rami delle setole antepalmate

## pattern di bandeggio dell'esocorion



Anopheles labranchiae



Anopheles messeae



Anopheles atroparvus



Anopheles maculipennis ss

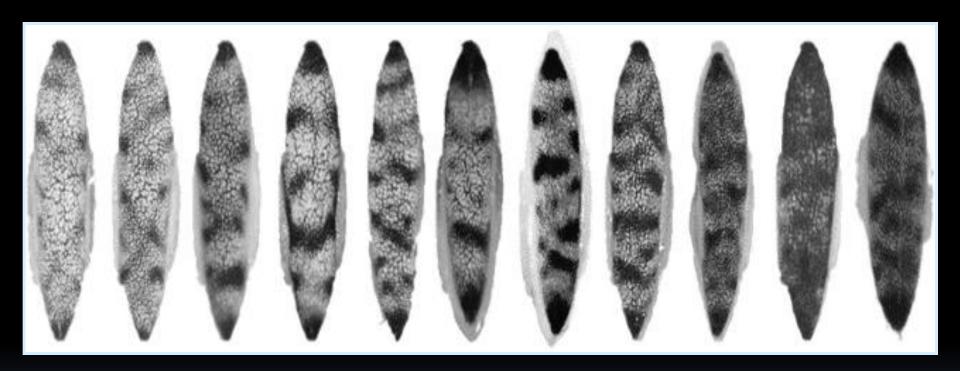


Anopheles martinius



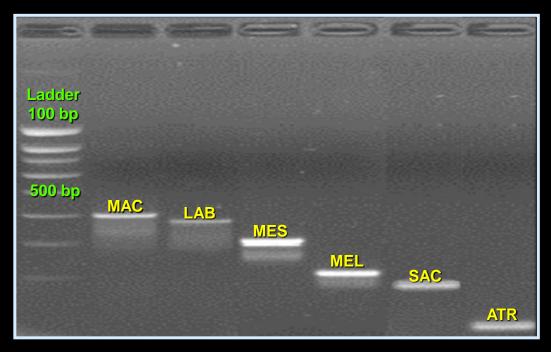
Anopheles melanoon

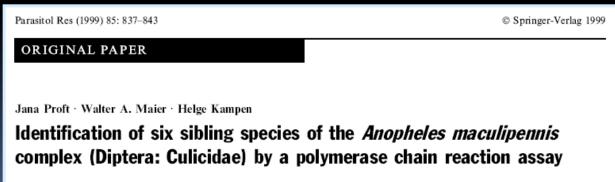
## Variabilità delle uova di An. labranchiae



Il pattern di colorazione spesso si sovrappone con quello di altri membri del complesso.

## La diagnosi molecolare





E' l'unico metodo per discriminare le specie gemelle!!!!

# Rischio di riemergenza della malaria in Italia

- > Tropicalizzazione di aree a clima temperato
  - Espansione dell'areale
  - Aumento delle densità
  - Allungamento della stagione di trasmissione
  - Riduzione del ciclo di sviluppo nel vettore
- •

- > Aumento dei viaggi intercontinentali
- > Aumento del numero degli immigrati da paesi endemici
- > Carenze nella gestione territoriale per limitare i focolai larvali
  - nella pianificazione di specifiche pratiche agricole (es. risaie)
  - nella manutenzione di canalizzazioni e opere di bonifica
  - nella sorveglianza delle aree naturali



## Potenziale Malariogenico (PM)

Stima il rischio di reintroduzione della malaria in una determinata area

RECETTIVITA': presenza, densità e caratteristiche biologiche del vettore

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

Recettività

PM=RISCHIO

Vulnerabilità Infettività

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

## Stima della recettività



Numero di punture potenzialmente infettanti che possono originarsi in un giorno da un portatore di gametociti

## CAPACITÀ VETTRICE

(formula di Garrett-Jones 1964)

$$CV = \frac{ma^2 p^n}{-\log_e p}$$



- √*m =* densità zanzare per uomo
- ✓ ma = numero di punture per uomo per
  notte (HLC)
- √a = antropofila (HBI)/durata del ciclo trofogonico
- √ p = longevità
- $\sqrt{n}$  = durata del ciclo sporogonico (EIP)

#### Fattori estrinseci:

- Ambientali
- Climatici
- Socio-economici

#### Fattori intrinseci:

- Biochimici
- Cellulari
- Etologici

# Valutazione del Potenziale malariogenico in Maremma

$$CV = \frac{ma^2 p^n}{-\log_e p}$$

# Indagini entomologiche (aprile-ottobre)

- Campionamento
- ✓ ADULTI
- **✓ LARVE**





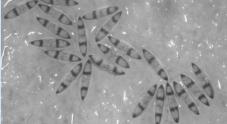


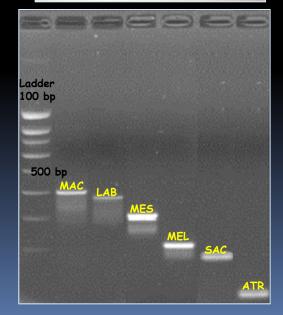


✓ MORFOLOGICA (ootassi

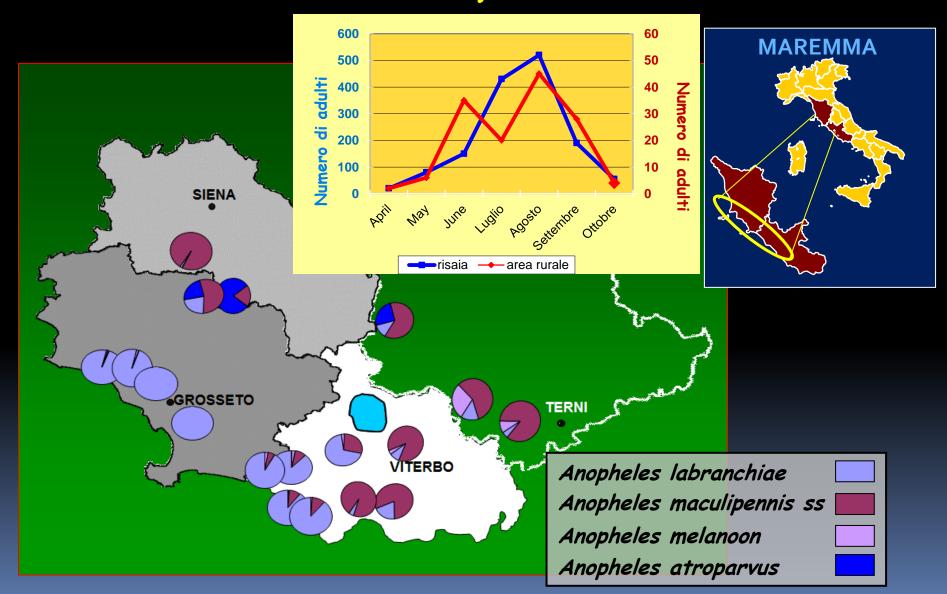
✓ ANALISI MOLECOLARE: 
multiplex PCR e sequenziamer



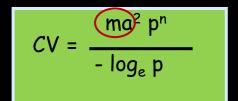


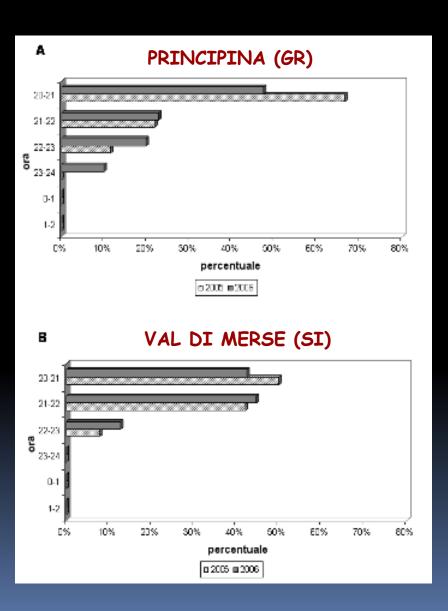


# Distribuzione delle specie del complesso maculipennis



## Catture su uomo

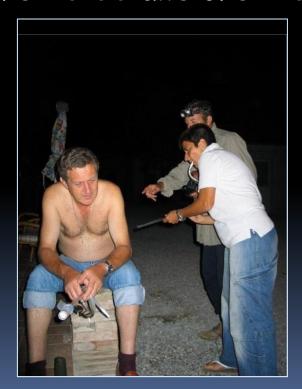




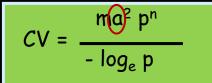
Mensilmente (giugno-settembre)

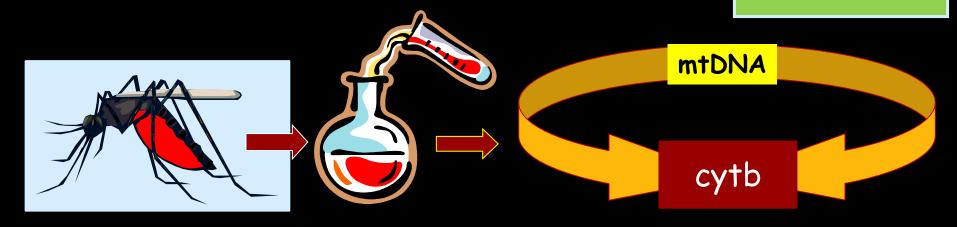
Fattorie in prossimità di risaie

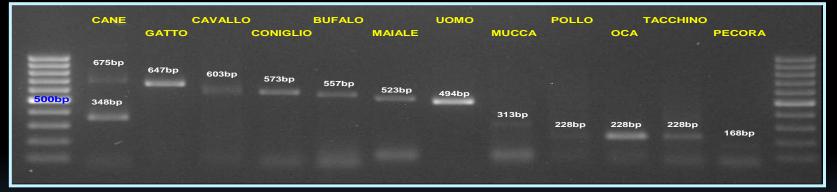
Dalla ore 20:00 alle ore 2:00



## Analisi dei pasti di sangue









30.5%



32%



19.8%



10.6%



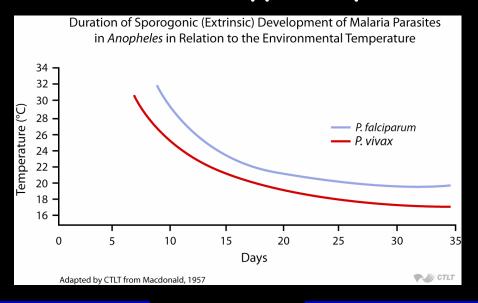
3.9%



## Calcolo del ciclo sporogonico

$$CV = \frac{ma^2 p^n}{-\log_e p}$$

#### Temperatura influenza lo sviluppo dei plasmodi nell'anofele



P. falciparum9-10 giorni a 24-26 °C(temperatura critica 19 °C)

*P. vivax* 11-12 giorni a 24-26 °C (temperatura critica 15 °C)

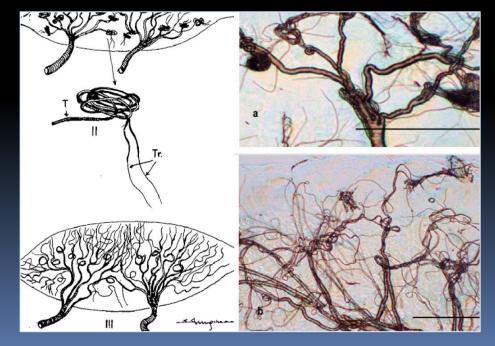
- ➤ La trasmissione stabile: in regioni con temperatura costantemente sopra i 24 °C
- > Trasmissione stagionale: in regioni con temperature più basse

## Calcolo della longevità

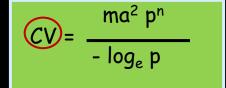
$$CV = \frac{ma^2 p^n}{-\log_e(p)}$$







## Calcolo della Capacità vettrice



Principina	P.falciparum	P.vivax	P.falciparum	P.vivax	P.falciparum	P.vivax
(GR)	GIUGNO		LUGLIO		AGOSTO	
2005	0,0023	0,0034	0,135	0,22	0,097	0,124
2006	0,0000031	0,000031	0,024	0,061	0,067	0,091

vettori africani CV>10; talvolta fino a 30

Romi et al. Malaria Journal 2012, 11:98 http://www.malariajournal.com/content/11/1/98



RESEARCH Open Access

Assessment of the risk of malaria re-introduction in the Maremma plain (Central Italy) using a multi-factorial approach

Roberto Romi<sup>1\*</sup>, Daniela Boccolini<sup>1</sup>, Roberto Vallorani<sup>2,4</sup>, Francesco Severini<sup>1</sup>, Luciano Toma<sup>1</sup>, Maurizio Cocchi<sup>3</sup>, Angelo Tamburro<sup>3</sup>, Gianni Messeri<sup>4</sup>, Antonio Crisci<sup>4</sup>, Luca Angeli<sup>2</sup>, Roberto Costantini<sup>2</sup>, Irene Raffaelli<sup>3</sup>, Giorgio Pontuale<sup>3</sup>, Isabelle Thiéry<sup>5</sup>, Annie Landier<sup>5</sup>, Gilbert Le Goff<sup>6</sup>, Anna Maria Fausto<sup>7</sup> and Marco Di Luca<sup>1</sup>



## Stima dell'infettività



### Esperimenti di infezione sperimentale di An. Labranchiae con P. falciparum (ceppo NF54)

Anno	Laboratorio	N. esperimenti	Infette/dissezionate	%	Media oocisti/zanzara	Range oocisti
2007	Medical Centre dell'Università di Nijmegen (Paesi Bassi)	5	3/35	8.6	6	1-14
2008	Centre de Production et d'infection des <i>Anophèles</i> , dell'Istituto Pasteur di Parigi	3	25/96	26	0.4	1-4
2009	Centre de Production et d'infection des <i>Anophèles</i> , dell'Istituto Pasteur di Parigi	4	9/130	6.9	0.08	1-2

# Infettività delle *Anopheles* ai diversi plasmodi

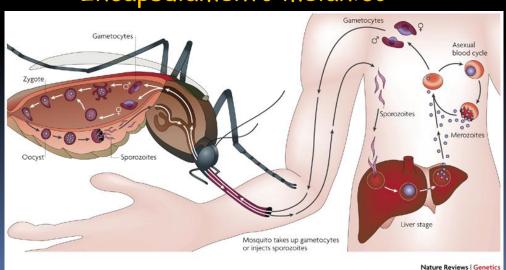


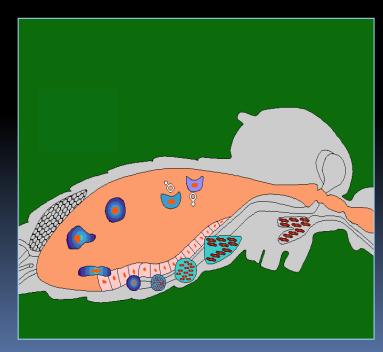
SPECIE	P. falciparum	P. vivax	P. malariae	P. ovale
An. labranchiae	+/-	+	?	+
An. sacharovi	+	+	?	?
An. atroparvus	-	+	+	-
An. messeae	-	+	?	?
An. melanoon	+/-	?	?	?
An. superpictus	+	+	?	?
An. plumbeus	+	+	?	?

Casi autoctoni introdotti, sospetti e provati in Europa e Medio oriente

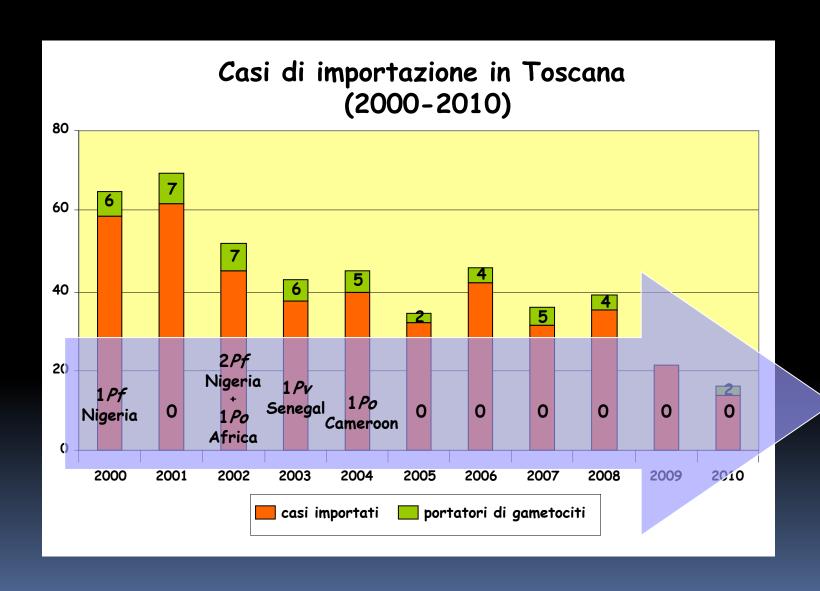
### Barriere all'infezione fisico-chimiche e cellulari

- Intestino: diverso T e pH del sangue; aumento enzimi proteolitici per digestione; diminuzione della fluidità
- > Membrana peritrofica
- Emociti circolanti o attaccati agli organi (ghiandole salivari, corpi grassi) producono componenti del sistema immunitario che attivano
  - · Composti antibatterici che rompono la membrana del parassita
  - Fagocitosi
  - Incapsulamento melanico





## Stima della Vulnerabilità



## PM in Maremma

RECETTIVITA': bassa Alta densità stagionale ma basso CV

INFETTABILITA': molto bassa infezione sperimentale per *P. falciparum* 

VULNERABILITA': molto bassa numero bassissimo di portatori di gametociti sul territorio



POTENZIALE MALARIOGENICO: basso probabilità remota di ritorno ad una situazione di endemia

### PM in Italia

#### RECETTIVITA'

Cambiamenti climatici e antropici influenzano presenza e abbondanza del vettore

#### INFETTIVITA'

Poco si conosce della suscettibilità delle specie presenti per i plasmodi (es. *An. superpictus*, subg. Cellia)

#### **VULNERABILITA'**

Nulla si può sapere di coloro che non si sottopongono a controlli o cure mediche

#### POTENZIALE MALARIOGENICO

Escluso un ritorno ad una situazione di endemia stabile; Possibilità di sporadici casi da *P. vivax* in alcune aree rurali

## Cosa c'è da fare?

> Conformarsi al sistema delle notifiche dei casi umani da parte delle Autorità sanitarie locali

- > Attivare un sistema di sorveglianza entomologica sul territorio per aggiornare le mappe di distribuzione
- > Testare la competenza vettoriale delle specie di zanzare per i diversi plasmodi e i differenti isolati geografici
- > Individuare le aree a rischio con elevato PM

http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2016&codLeg=573 66&parte=1%20&serie=null

0036391-27/12/2016-DGPRE-DGPRE-P



# Ministero della Salute

#### DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

Ufficio 5 Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale

# **Grazie per l'attenzione**

A: ASSESSORATI ALLA SANITÀ REGIONI STATUTO ORDINARIO E SPECIALE LORO SEDI

ASSESSORATI ALLA SANITÀ PROVINCE AUTONOME TRENTO E BOLZANO LORO SEDI

#### e, per conoscenza

UFFICI DI SANITÀ MARITTIMA, AEREA E DI FRONTIERA – SERVIZI ASSISTENZA SANITARIA PERSONALE NAVIGANTE (USMAF-SASN) LORO SEDI

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ ROMA

CENTRO NAZIONALE SANGUE ROMA

CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI ROMA

ISTITUTI ZOOPROFILATTICI